ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Humira 20 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută doză unică de 0,2 ml conţine adalimumab 20 mg.

Adalimumab este un anticorp monoclonal uman recombinant produs pe celulele ovariene de hamster chinezesc.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluţie injectabilă. (injecție)

Soluţie incoloră, limpede.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Artrită juvenilă idiopatică

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară

Humira în asociere cu metotrexat este indicat în tratamentul artritei juvenile idiopatice forma poliarticulară, la pacienţi cu vârsta începând de la 2 ani, atunci când răspunsul la unul sau mai multe medicamente anti-reumatice modificatoare de boală (MARMB) a fost inadecvat. Humira poate fi administrat în monoterapie în caz de intoleranţă la metotrexat sau atunci când tratamentul continuu cu metotrexat este inadecvat (vezi pct. 5.1 pentru eficacitatea în monoterapie). Nu a fost studiată utilizarea Humira la pacienți cu vârsta sub 2 ani.

Artrită asociată entezitei

Humira este indicat în tratamentul artritei asociate entezitei la pacienţi cu vârsta de 6 ani şi peste, care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convenţional sau care au intoleranţă la acest tratament (vezi pct. 5.1).

Psoriazis în plăci la copii şi adolescenţi

Humira este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârsta începând de la 4 ani care nu au răspuns corespunzător sau care nu au fost eligibili pentru tratamentul topic și fototerapii.

Boală Crohn la copii

Humira este indicat pentru tratamentul bolii Crohn active, forma moderată până la severă, la copii (de la vârsta de 6 ani), atunci când nu au răspuns la tratamentul convenţional, inclusiv la tratamentul nutriţional iniţial şi la medicamente corticosteroidiene şi/sau imunosupresoare, sau la pacienţii care au intoleranţă la aceste tratamente sau cărora le sunt contraindicate.

Uveită la copii

Humira este indicat pentru tratamentul uveitei anterioare non-infecțioase cronice la copii cu vârsta începând de la 2 ani care nu au avut un răspuns adecvat sau au intoleranță la tratamentul conventional, sau pentru care tratamentul convențional este inadecvat.

4.2 Doze şi mod de administrare

Tratamentul cu Humira trebuie iniţiat şi supravegheat de medici specialişti cu experienţă în diagnosticarea şi tratamentul afecţiunilor pentru care este indicat Humira. Înainte de iniţierea tratamentului cu Humira, medicii oftalmologi sunt sfătuiţi să se consulte cu un astfel de medic specialist cu experienţă în aceste cazuri (vezi pct. 4.4). Pacienţii trataţi cu Humira trebuie să primească un Card de avertizare al pacientului.

După instruirea corespunzătoare asupra tehnicii de injectare, pacienţii pot să-şi autoadministreze Humira dacă medicul lor consideră că acest lucru este adecvat şi dacă se asigură supravegherea medicală în funcţie de necesităţi.

În timpul tratamentului cu Humira, alte tratamente administrate concomitent (de exemplu, corticosteroizi și/sau medicamente imunomodulatoare) trebuie optimizate.

Doze

Copii şi adolescenţi

Artrită juvenilă idiopatică

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară de la vârsta de 2 ani

Doza de Humira recomandată pentru pacienţii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară cu vârsta începând de la 2 ani se stabilește în funcție de greutate (Tabelul 1). Humira se administrează o dată la 2 săptămâni prin injecție subcutanată.

Tabelul 1. Doza de Humira la pacienţi cu Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară

Greutate pacient	Doza
10 kg până la < 30 kg	20 mg la două săptămâni
≥ 30 kg	40 mg la două săptămâni

Datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este obţinut, de regulă, în cursul a 12 săptămâni de tratament. Continuarea tratamentului trebuie reevaluată atent în cazul pacienţilor care nu răspund la tratament în timpul acestei perioade.

Pentru această indicaţie, nu există date relevante privind utilizarea Humira la pacienţi cu vârsta mai mică de 2 ani.

Humira poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Artrită asociată entezitei

Doza de Humira recomandată pentru pacienţii cu artrită asociată entezitei cu vârsta începând de la 6 ani se stabilește în funcție de greutatea pacientului (Tabelul 2). Humira se administrează o dată la două săptămâni prin injecție subcutanată.

Tabelul 2. Doza de Humira la pacienți cu artrită asociată entezitei

Greutate pacient	Doza
15 kg până la < 30 kg	20 mg la două săptămâni
≥ 30 kg	40 mg la două săptămâni

Humira nu a fost studiat la pacienţii cu artrită asociată entezitei cu vârsta mai mică de 6 ani.

Humira poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

Doza de Humira recomandată la pacienții cu psoriazis în plăci cu vârsta între 4 ani și 17 ani se stabilește în funcție de greutatea pacientului (Tabelul 3). Humira se administrează prin injecţie subcutanată.

Tabelul 3. Doza de Humira la copii cu psoriazis în plăci

Greutate pacient	Doza
15 kg până la < 30 kg	Doza de inducție de 20 mg, urmată de doza de 20 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială
≥ 30 kg	Doza de inducție de 40 mg, urmată de doza de 40 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie atent evaluată la pacienţii care nu răspund la tratament în această perioadă.

Dacă este indicată reluarea tratamentului cu Humira, trebuie urmate recomandările de mai sus referitoare la doză și la durata tratamentului.

Siguranța Humira la pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci a fost evaluată pentru o perioadă medie de 13 luni.

Pentru această indicaţie, nu există date relevante privind utilizarea Humira la copii cu vârsta mai mică de 4 ani.

Humira poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Boala Crohn la copii și adolescenți

Doza de Humira recomandată la pacienții cu boala Crohn cu vârsta între 6 ani și 17 ani se stabilește în funcție de greutatea pacientului (Tabelul 4). Humira se administrează prin injecţie subcutanată.

Tabelul 4. Doza de Humira la copii cu boala Crohn

Greutate pacient	Doza de inducție	Doza de menținere începând cu Săptămâna 4
< 40 kg	• 40 mg în săptămâna 0 și 20 mg în săptămâna 2 În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, cu conştientizarea faptului că riscul de evenimente adverse poate fi mai mare atunci când se utilizează o doză mai mare de inducţie, poate fi utilizată următoarea doză: • 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2	20 mg la două săptămâni
≥ 40 kg	• 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg săptămâna 2 În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, cu conştientizarea faptului că riscul de evenimente adverse poate fi mai mare atunci când se utilizează o doză mai mare de inducţie, poate fi utilizată următoarea doză: • 160 mg în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2	40 mg la două săptămâni

Pacienții care nu au avut un răspuns adecvat, pot beneficia de creșterea dozei:
- < 40 kg: 20 mg săptămânal
- ≥ 40 kg: 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni

Continuarea tratamentului trebuie atent evaluată la pacienţii care nu răspund la tratament până în săptămâna 12.

Pentru această indicaţie, nu există date relevante privind utilizarea Humira la copii cu vârsta mai mică de 6 ani.

Humira poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Copii și adolescenți cu uveită

Doza de Humira recomandată la pacienții copii cu uveită cu vârsta începând de la 2 ani se stabilește în funcție de greutatea pacientului (Tabelul 5). Humira se administrează prin injecţie subcutanată.

La copii și adolescenți cu uveită, nu există experiență în tratamentul cu Humira fără tratament asociat cu metotrexat.

Tabelul 5. Doza de Humira la pacienți copii cu uveită

Greutate pacient	Doza
< 30 kg	20 mg la două săptămâni asociat cu metotrexat
≥ 30 kg	40 mg la două săptămâni asociat cu metotrexat

Atunci când se inițiază tratamentul cu Humira, o doză de încărcare de 40 mg la pacienți cu greutatea < 30 kg sau de 80 mg la pacienți cu greutatea ≥ 30 kg poate fi administrată cu o săptămână înainte de începerea tratamentului de menținere. Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea unei doze de încărcare cu Humira la copii cu vârsta < 6 ani (vezi pct. 5.2).

Pentru această indicație, utilizarea medicamentului Humira la copii cu vârsta mai mică de 2 ani nu este relevantă.

Se recomandă ca beneficiul şi riscul continuării tratamentului pe termen lung să fie evaluate anual (vezi pct. 5.1).

Humira poate fi disponibil şi cu alte concentrații şi/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Insuficienţă renală şi/sau hepatică

Humira nu a fost studiat în cadrul acestor populaţii de pacienţi. Nu se pot face recomandări asupra dozei.

Mod de administrare

Humira se administrează prin injecţie subcutanată. Instrucţiuni complete privind administrarea sunt disponibile în prospect.

Humira este disponibil şi cu alte concentrații şi sub alte forme de prezentare.

4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii menţionaţi la pct. 6.1.

Tuberculoză activă sau alte infecţii grave cum sunt stări septice şi infecţii oportuniste (vezi pct. 4.4).

Insuficienţă cardiacă moderată până la severă (clasa III/IV NYHA) (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea medicamentelor biologice, denumirea şi numărul lotului produsului administrat trebuie să fie clar înregistrate.

Infecţii

Pacienţii care utilizează antagonişti TNF au un risc crescut de apariţie a infecţiilor severe. Alterarea funcţiei pulmonare creşte riscul de apariţie a infecţiilor. Prin urmare, pacienţii trebuie monitorizaţi atent în vederea detectării infecţiilor, inclusiv a tuberculozei, înainte, în timpul şi după tratamentul cu Humira. Deoarece eliminarea adalimumabului poate dura până la patru luni, monitorizarea trebuie continuată pe întreg parcursul acestei perioade.

Tratamentul cu Humira nu trebuie iniţiat în cazul pacienţilor cu infecţii active, inclusiv infecţii cronice sau localizate, până când acestea nu sunt controlate. Înainte de începerea tratamentului cu Humira, trebuie luate în considerare riscul şi beneficiile tratamentului în cazul pacienţilor care au fost expuşi la tuberculoză şi a pacienţilor care au călătorit în zone cu risc crescut de tuberculoză sau zone endemice de micoze, cum ar fi histoplasmoză, coccidioidomicoză sau blastomicoză (vezi *Alte infecţii oportuniste*).

Pacienţii care dezvoltă o nouă infecţie pe durata tratamentului cu Humira trebuie monitorizaţi atent şi supuşi unei evaluări complete a diagnosticului. Administrarea Humira trebuie întreruptă dacă un pacient prezintă o nouă infecţie gravă sau sepsis şi trebuie început un tratament adecvat antimicrobian sau antimicotic, până când infecţia este controlată. Este necesară prudenţă din partea medicilor atunci când trebuie să se ia în considerare recomandarea tratamentului cu Humira la pacienţii cu antecedente de infecţii recidivante sau cu boli de fond care pot predispune la infecţii, inclusiv utilizarea concomitentă a medicamentelor imunosupresoare.

Infecţii grave

S-au raportat infecţii grave, inclusiv sepsis cauzat de infecţii bacteriene, micobacteriene, infecţii micotice invazive, parazitare, virale, sau alte infecţii oportuniste cum sunt listerioza, legioneloza şi pneomocistoza, la pacienţii care utilizează Humira.

Alte infecţii grave raportate în studii clinice sunt pneumonia, pielonefrita, artrita septică şi septicemia. S-au raportat spitalizări sau decese ca urmare a infecţiilor.

Tuberculoză

Au fost raportate cazuri de tuberculoză, inclusiv reactivarea şi debutul tuberculozei la pacienţii care utilizează Humira. Raportările includ cazuri de tuberculoză pulmonară şi extrapulmonară (ca de exemplu forma diseminată).

Înainte de iniţierea tratamentului cu Humira, toţi pacienţii trebuie evaluaţi pentru depistarea tuberculozei active şi inactive ("latente"). Această evaluare trebuie să includă un control medical detaliat al pacienţilor, care să cuprindă antecedente privind tuberculoza sau un posibil contact anterior cu persoane cu tuberculoză activă, precum şi tratament imunosupresor anterior şi/sau prezent. Testele de screening adecvate (de exemplu intradermoreacţia la tuberculină şi radiografia toracică) trebuie efectuate la toţi pacienţii (se pot aplica recomandări locale). Este recomandat ca efectuarea şi rezultatele acestor teste să fie înregistrate pe Cardul de avertizare al pacientului. Se reaminteşte medicilor care prescriu acest medicament, riscul apariţiei rezultatelor fals negative ale intradermoreacţiei la tuberculină, mai ales la pacienţii grav bolnavi sau cu imunitatea compromisă.

Dacă este diagnosticată tuberculoza activă, tratamentul cu Humira nu trebuie iniţiat (vezi pct. 4.3).

În toate situaţiile descrise în continuare, trebuie analizat cu atenţie raportul beneficiu/risc al tratamentului.

Dacă este suspectată tuberculoza latentă, trebuie consultat un medic specialist în tratamentul tuberculozei.

Dacă este diagnosticată tuberculoza latentă, înainte de începerea tratamentului cu Humira trebuie iniţiat un tratament corespunzător pentru tuberculoza latentă, folosind profilaxia antituberculoasă, conform recomandărilor locale.

Utilizarea tratamentului profilactic antituberculos trebuie de asemenea luată în considerare înainte de iniţierea tratamentului cu Humira la pacienţii cu mai mulţi factori de risc sau cu factori de risc semnificativi pentru tuberculoză, chiar dacă testul pentru tuberculoză este negativ, precum şi la pacienţii cu antecedente de tuberculoză latentă sau activă pentru care nu se poate confirma o perioadă corespunzătoare de tratament.

Chiar dacă s-a efectuat tratament profilactic pentru tuberculoză, au apărut cazuri de tuberculoză reactivată la pacienţii trataţi cu Humira. Unii pacienţi care au fost trataţi cu succes pentru tuberculoza activă, au dezvoltat din nou tuberculoză în timpul tratamentului cu Humira.

Pacienţii trebuie sfătuiţi să solicite consult medical dacă în timpul sau după tratamentul cu Humira apar semne/simptome care sugerează infecţia tuberculoasă (de exemplu, tuse persistentă, astenie/scădere ponderală, subfebrilitate, apatie).

Alte infecţii oportuniste

Au fost raportate infecţii oportuniste, inclusiv infecţii micotice invazive, la pacienţii care utilizează Humira. Aceste infecţii nu sunt întotdeauna recunoscute la pacienţii care utilizează antagonişti TNF şi acest lucru a dus la întârzieri în administrarea tratamentului adecvat, uneori având ca rezultat decesul.

Trebuie suspectată o infecţie micotică invazivă în cazul pacienţilor care prezintă semne şi simptome cum sunt febră, stare de rău, pierdere în greutate, transpiraţii, tuse, dispnee şi/sau infiltrate pulmonare sau alte boli sistemice severe însoţite sau nu de şoc şi trebuie întrerupt imediat tratamentul cu Humira. La aceşti pacienţi, diagnosticarea şi administrarea unui tratament empiric cu antimicotice trebuie să se facă în urma consultului unui medic cu expertiză în îngrijirea pacienţilor cu infecţii micotice invazive.

Reactivarea hepatitei B

Reactivarea hepatitei B are loc la pacienţii cărora li se administrează antagonişti de TNF, inclusiv Humira şi care sunt purtători cronici ai acestui virus (de exemplu, antigen de suprafaţă pozitiv). Unele cazuri au avut o evoluţie letală. Înaintea iniţierii tratamentului cu Humira, pacienţii trebuie testaţi din punct de vedere a prezenţei infecţiei VHB. Pentru pacienţii cu test pozitiv pentru infecţia cu hepatită B, se recomandă consultul unui medic specialist cu experienţă în tratamentul hepatitei B.

Purtătorii VHB care necesită tratament cu Humira trebuie atent monitorizaţi în ceea ce priveşte semnele şi simptomele infecţiei active cu VHB în timpul tratamentului şi câteva luni după terminarea terapiei. Nu sunt disponibile date corespunzătoare privind prevenirea reactivării HVB la pacienţii purtători de VHB care primesc tratament antiviral concomitent cu tratamentul cu antagonişti de TNF. Administrarea Humira trebuie întreruptă la pacienţii la care apare reactivarea hepatitei B şi trebuie iniţiat un tratament eficace antiviral cu tratament de susţinere adecvat.

Evenimente neurologice

Antagoniştii TNF (factor de necroză tumorală), printre care şi Humira, au fost asociaţi în situaţii rare cu debutul sau exacerbarea simptomelor clinice şi/sau a parametrilor radiologici de boală demielinizantă a sistemului nervos central, inclusiv a sclerozei multiple şi nevritei optice şi de boală demielinizantă periferică, inclusiv a sindromului Guillain-Barré. Medicii care prescriu tratamentul cu Humira trebuie să fie prudenţi în cazul pacienţilor cu afecţiuni demielinizante ale sistemului nervos central sau periferic, pre-existente sau cu debut recent; în cazul în care apare oricare dintre aceste afecţiuni trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Humira. Există o asociere cunoscută între uveita intermediară şi bolile demielinizante ale sistemului nervos central. La pacienţii cu uveită intermediară non-infecţioasă, înainte de începerea tratamentului şi, în mod regulat, în timpul tratamentului cu Humira, trebuie efectuată evaluare neurologică pentru a putea detecta bolile demielinizante ale sistemului nervos central pre-existente sau în curs de apariţie.

Reacţii alergice

În timpul studiilor clinice, au fost raportate rar reacţii alergice grave asociate cu utilizarea Humira. În timpul studiilor clinice, reacţiile alergice non-grave asociate tratamentului cu Humira au fost raportate ca fiind mai puţin frecvente. După administrarea Humira, au fost raportate reacţii alergice grave, inclusiv anafilaxie. Dacă apare o reacţie anafilactică sau altă reacţie alergică gravă, administrarea de Humira trebuie întreruptă imediat şi trebuie iniţiat un tratament corespunzător.

Imunosupresie

În cadrul unui studiu în care au fost incluşi 64 pacienţi cu poliartrită reumatoidă care au fost trataţi cu Humira, nu s-a evidenţiat scăderea hipersensibilităţii de tip întârziat, scăderea nivelurilor de imunoglobuline sau modificarea numărului de celule T, B, NK, efectoare, de monocite/macrofage şi de neutrofile.

Afecţiuni maligne şi limfoproliferative

În etapa de control a studiilor clinice privind antagoniştii TNF au fost raportate mai multe cazuri de afecţiuni maligne inclusiv limfom în cazul pacienţilor care au primit antagonişti TNF comparativ cu pacienţii din grupul de control. Totuşi, incidenţa a fost rară. În observaţiile de după punere pe piaţă, s-au raportat cazuri de leucemie la pacienţii trataţi cu antagonişti TNF. Există o creştere a riscului iniţial privind apariţia limfoamelor şi a leucemiei la pacienţii cu poliartrită reumatoidă cu boală inflamatorie foarte activă şi de lungă durată, care complică estimarea gradului de risc. Pe baza

cunoştinţelor actuale, nu poate fi exclus riscul apariţiei limfoamelor, leucemiei şi a altor afecţiuni maligne la pacienţii trataţi cu antagonişti TNF.

După punerea pe piaţă, s-au raportat afecţiuni maligne, unele letale, la copii, adolescenţi şi tineri (cu vârsta de până la 22 ani) trataţi cu antagonişti TNF (tratament iniţiat la vârsta ≤18 ani), inclusiv cu adalimumab. Aproximativ jumătate dintre aceste cazuri au fost limfoame. Celelalte cazuri au reprezentat o varietate de afecţiuni maligne şi au inclus afecţiuni maligne rare, de obicei asociate cu imunosupresia. Nu poate fi exclus riscul apariţiei afecţiunilor maligne la copiii şi adolescenţii trataţi cu antagonişti TNF.

După punerea pe piaţă au fost identificate cazuri rare de limfom hepatosplenic cu celule T la pacienţii trataţi cu adalimumab. Acest tip rar de limfom cu celule T este o afecţiune cu evoluţie gravă şi de obicei este letală. Unele dintre aceste limfoame cu celule T apărute în timpul tratamentului cu Humira s-au întâlnit la pacienţii tineri cărora li se administra concomitent tratament cu azatioprină sau 6-mercaptopurină utilizate pentru tratamentul afecţiunilor inflamatorii intestinale. Trebuie luat în considerare cu atenţie riscul potenţial în cazul utilizării concomitente a azatioprinei sau a 6-mercaptopurinei cu Humira. Nu poate fi exclus riscul de apariţie a limfomului hepatosplenic cu celule T la pacienţii trataţi cu Humira (vezi pct. 4.8).

Nu au fost derulate studii clinice care să includă pacienţi cu afecţiuni maligne în antecedente sau pacienţi care au continuat tratamentul cu Humira după apariţia de boli maligne în timpul acestui tratament. Astfel, trebuie luate precauţii suplimentare atunci când se ia în considerare iniţierea tratamentului cu Humira la aceşti pacienţi (vezi pct. 4.8).

Înainte de începerea tratamentului cu Humira şi în timpul tratamentului, toţi pacienţii şi mai ales pacienţii cu antecedente medicale de tratament imunosupresor intens sau pacienţii cu psoriazis care au urmat un tratament PUVA, trebuie examinaţi pentru depistarea unui eventual cancer cutanat de tip non-melanom. S-au raportat, de asemenea, cazuri de melanom şi carcinom cu celule Merkel la pacienţii care au utilizat un tratament cu medicamente anti-TNF, inclusiv adalimumab (vezi pct. 4.8).

Într-un studiu clinic de tatonare evaluând utilizarea altui medicament anti-TNF, infliximab, au fost raportate la pacienţii trataţi cu infliximab comparativ cu un grup control, cazuri de boli pulmonare obstructive cronice (BPOC) moderate până la severe, mai multe cazuri de afecţiuni maligne, mai ales la nivelul plămânului, capului sau gâtului. Toţi pacienţii aveau un istoric de fumat intens. De aceea, trebuie avută grijă atunci când se utilizează antagonişti TNF la pacienţii BPOC precum şi la pacienţii cu risc crescut pentru afecţiunile maligne cauzate de fumatul intens.

Din datele actuale, nu se cunoaşte dacă tratamentul cu adalimumab influenţează riscul de apariţie al displaziei sau al cancerului de colon. Toţi pacienţii cu colită ulcerativă care au un risc crescut pentru displazie sau carcinom de colon (de exemplu, pacienţi cu colită ulcerativă prezentă de un timp îndelungat sau colangită sclerozantă primară) sau care au avut anterior un istoric de displazie sau carcinom de colon, trebuie testaţi pentru displazie la intervale regulate de timp înainte de tratament şi pe durata bolii. Această evaluare trebuie să includă colonoscopie şi biopsie conform recomandărilor locale.

Reacţii hematologice

Au fost raportate cazuri rare de pancitopenie, inclusiv anemie aplastică în cazul tratamentului cu antagonişti de TNF. În cazul folosirii Humira au fost raportate reacţii adverse la nivelul sistemului hematologic, inclusiv citopenie semnificativă clinic (de exemplu trombocitopenie, leucopenie). Toţi pacienţii care primesc Humira trebuie atenţionaţi să solicite imediat consult medical dacă apar semne şi simptome care sugerează tulburări hematologice (de exemplu febră persistentă, echimoze, sângerare, paloare). Întreruperea tratamentului cu Humira trebuie luat în considerare în cazul pacienţilor care au tulburări hematologice semnificative.

Vaccinări

Într-un studiu la 226 subiecţi adulţi cu poliartrită reumatoidă care au fost trataţi cu adalimumab sau cu placebo, au fost observate răspunsuri similare la vaccinul pneumococic standard valent-23 şi la vaccinul trivalent gripal. Nu sunt date disponibile privind transmiterea secundară a infecţiei de către vaccinurile cu virus viu la pacienţii care primesc Humira.

Se recomandă ca pacienţii pediatrici, dacă este posibil, să fie aduşi la zi cu imunizările, în concordanţă cu recomandările actuale privind imunizarea, înainte de începerea tratamentului cu Humira.

Pacienţii trataţi cu Humira pot primi vaccinările curente, cu excepţia vaccinurilor cu virus viu. La sugarii care au fost expuşi in utero la adalimumab, nu este recomandată administrarea de vaccinuri cu virus viu (de exemplu vaccinul BCG) timp de 5 luni de la ultima doză de adalimumab administrată mamei în timpul sarcinii.

Insuficienţă cardiacă congestivă

Într-un studiu clinic utilizând alt antagonist TNF, a fost observată agravarea insuficienţei cardiace congestive şi creşterea mortalităţii determinate de insuficienţa cardiacă congestivă. Au fost raportate, de asemenea, cazuri de agravare a insuficienţei cardiace congestive la pacienţii care au primit tratament cu Humira. Humira trebuie utilizată cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă uşoară (clasa I/II NYHA). Humira este contraindicată în cazul insuficienţei cardiace moderate până la severe (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu Humira trebuie întrerupt la pacienţii la care apar simptome noi de insuficienţă cardiacă congestivă sau se agravează cele preexistente.

Reacţii autoimune

Tratamentul cu Humira poate determina formarea de anticorpi autoimuni. Impactul tratamentului pe termen lung cu Humira privind dezvoltarea bolilor autoimune nu este cunoscut. Nu trebuie continuat tratamentul cu Humira dacă la pacient apar semne sugestive pentru sindromul asemănător lupusului ca urmare a tratamentului cu Humira şi este pozitiv pentru anticorpii anti ADN dublu spiralat (vezi pct. 4.8).

Administrarea simultană de MARMB-uri biologice sau antagonişti TNF

În cadrul studiilor clinice în care s-au folosit simultan anakinra şi un alt antagonist TNF, etanercept, au fost raportate infecţii grave fără evidenţierea unor beneficii clinice suplimentare comparativ cu administrarea de etanercept în monoterapie. Din cauza tipului de reacţii adverse întâlnite în cazul administrării terapiei simultane de etanercept şi anakinra, toxicitate similară poate rezulta, de asemenea şi în cazul administrării concomitente de anakinra şi un alt antagonist de TNF. De aceea, nu este recomandată asocierea de adalimumab şi anakinra. (Vezi pct. 4.5).

Nu este recomandată administrarea simultană a adalimumabului cu alte MARMB-uri (de exemplu anakinra şi abatacept) sau alţi antagonişti TNF, din cauza creşterii riscului de apariţie a infecţiilor, inclusiv a infecţiilor grave şi a altor potenţiale interacţiuni farmacologice. (Vezi pct. 4.5).

Chirurgie

Există experienţă limitată cu privire la siguranţa procedurilor chirurgicale la pacienţii trataţi cu Humira. Dacă se intenţionează să se efectueze o intervenţie chirurgicală, trebuie luat în considerare timpul de înjumătăţire lung al adalimumab. În cazul în care un pacient necesită intervenţie chirurgicală în timpul tratamentului cu Humira, trebuie monitorizat atent în vederea depistării infecţiilor şi trebuie luate măsuri corespunzătoare. Există experienţă limitată privind siguranţa la pacienţii la care se efectuează artroplastie şi sunt în tratament cu Humira.

Ocluzie intestinală

Eşecul tratamentului bolii Crohn poate indica prezenţa unei stricturi fibroase fixe care necesită tratament chirurgical. Datele disponibile până acum arată că tratamentul cu Humira nu agravează sau nu determină apariţia stricturilor.

Vârstnici

La pacienţii cu vârsta peste 65 ani trataţi cu Humira, frecvenţa infecţiilor severe a fost mai mare (3,7%) decât la pacienţii cu vârsta sub 65 ani (1,5%). Unele dintre cazuri au avut evoluţie letală. Este necesară atenţie deosebită în ceea ce priveşte riscul de infecţie atunci când se tratează vârstnici.

Copii şi adolescenţi

Vezi pct. Vaccinări de mai sus.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Humira a fost studiat la pacienţi cu poliartrită reumatoidă, artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară şi artrită psoriazică cărora li se administra Humira în monoterapie, cât şi la pacienţi care luau concomitent metotrexat. Formarea de anticorpi a fost mai scăzută atunci când Humira a fost administrată împreună cu metotrexat, comparativ cu utilizarea Humira în monoterapie. Administrarea Humira fără metotrexat a determinat creşterea formării de anticorpi, creşterea clearance-ului şi reducerea eficacităţii adalimumab (vezi pct. 5.1).

Administrarea simultană de Humira cu anakinra nu este recomandată (vezi pct. 4.4 “Administrarea simultană de MMBAR biologice sau antagonişti TNF”).

Administrarea simultană de Humira cu abatacept nu este recomandată (vezi pct. 4.4 “Administrarea simultană de MMBAR biologice sau antagonişti TNF”).

4.6 Fertilitate, sarcină şi alăptare

Femei cu potenţial fertil

Femeile cu potenţial fertil trebuie să ia în considerare utilizarea mijloacelor contraceptive adecvate pentru a preveni apariţia sarcinii şi să continue utilizarea acestora pe o perioadă de cel puţin cinci luni de la întreruperea tratamentului cu Humira.

Sarcină

Un număr mare (aproximativ 2100) de cazuri colectate prospectiv, cu rezultate cunoscute, de sarcini la gravide expuse la adalimumab finalizate cu naşterea unui făt viu, inclusiv mai mult de 1500 de sarcini la gravide expuse în primul trimestru, nu a indicat o creştere a ratei de apariție a malformațiilor la nou-născut.

Într-un registru de cohortă prospectiv, au fost înscrise 257 de gravide cu poliartrită reumatoidă (PR) sau boală Crohn (BC) tratate cu adalimumab cel puțin în perioada primului trimestru și 120 de femei cu PR sau BC care nu au fost tratate cu adalimumab. Obiectivul primar a fost prevalența malformațiilor congenitale majore la naștere. Procentul sarcinilor care s-au finalizat cu cel puțin un copil născut viu cu o malformație congenitală majoră la naștere a fost de 6/69 (8,7%) la femeile cu PR tratate cu adalimumab și de 5/74 (6,8%) la femeile cu PR netratate cu adalimumab (1,31 valoarea riscului relativ [RR] neajustată, 95% IÎ 0,38-4,52) și 16/152 (10,5%) la femeile cu BC tratate cu adalimumab și 3/32 (9,4%) la femeile cu BC netratate cu adalimumab (1,14 valoarea riscului relativ [RR] neajustată, 95% IÎ 0,31-4,16). Valoarea RR ajustată (calculând diferențele față de momentul inițial) a fost de 1,10 (95% IÎ 0,45-2,73) pentru ambele afecțiuni PR și BC. Pentru obiectivele secundare, avorturi spontane, malformații congenitale minore la naștere, naștere prematură, greutate la

naştere şi infecţii grave sau oportuniste, nu au existat diferenţe clare între gravidele tratate cu adalimumab şi cele netratate şi nu
s-au raportat cazuri de nou-născuţi morţi la naştere sau cancere. Interpretarea datelor poate fi influenţată de limitările metodologice ale registrului, inclusiv dimensiunea mică a eşantionului şi modelul non-randomizat.

Într-un studiu privind toxicitatea asupra dezvoltării, efectuat la maimuţe, nu au existat semne de toxicitate maternă, de embriotoxicitate sau de teratogeneză. Nu sunt disponibile date preclinice despre toxicitatea postnatală a adalimumab (vezi pct. 5.3).

Administrarea de adalimumab în timpul sarcinii poate afecta răspunsul imun normal al nou-născutului din cauza acţiunii medicamentului de inhibare a TNFα. În timpul sarcinii, adalimumab se poate utiliza numai dacă este absolut necesar.

Adalimumab poate traversa bariera placentară şi este prezent în serul nou născuţilor femeilor care au utilizat adalimumab în timpul sarcinii. În consecinţă, aceşti sugari pot prezenta un risc crescut de infecţii. La sugarii care au fost expuşi in utero la adalimumab, nu se recomandă administrarea de vaccinuri vii (de exemplu vaccinul BCG) timp de 5 luni de la ultima doză de adalimumab administrată mamei în timpul sarcinii.

Alăptare

Informaţii limitate din literatura publicată indică faptul că adalimumab este excretat în laptele matern în concentraţii foarte mici, cu prezenţa adalimumab în laptele uman la concentraţii de 0,1% până la 1% din concentraţia prezentă în serul matern. Administrate pe cale orală, proteinele imunoglobulinei G sunt supuse proteolizei intestinale şi au o biodisponibilitate redusă. Nu sunt anticipate efecte asupra nou-născuţilor/copiilor alăptaţi. În consecinţă, Humira poate fi utilizat în timpul alăptării.

Fertilitate

Nu sunt disponibile date preclinice privind fertilitatea.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Humira poate influenţa în mică măsură capacitatea de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje. După administrarea de Humira pot să apară vertij şi tulburări de vedere (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă

Humira a fost studiat la 9506 pacienţi în cadrul unor studii clinice pivot placebo-controlate şi deschise o perioadă de până la 60 luni sau peste. Aceste studii au inclus pacienţi cu poliartrită reumatoidă de lungă durată sau cu instalare recentă, artrită reumatoidă juvenilă idiopatică (artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară şi artrită asociată entezitei) precum şi pacienţi cu spondiloartrită axială (spondilită anchilozantă şi spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante), artrită psoriazică, boală Crohn, colită ulcerativă, psoriazis, hidradenită supurativă şi uveită. În studii controlate pivot au fost implicaţi 6089 pacienţi care au primit Humira şi 3801 pacienţi care au primit placebo sau un comparator activ în perioada de control.

Procentul pacienţilor care au întrerupt tratamentul datorită evenimentelor adverse în perioada controlată dublu-orb din cadrul studiilor pivot a fost de 5,9% pentru pacienţii care au primit Humira şi 5,4% pentru grupul de control.

Cele mai frecvente reacţii adverse raportate sunt infecţiile (cum sunt rinofaringită, infecţii ale tractului respirator superior şi sinuzită), reacţiile la locul de injecţie (eritem, prurit, hemoragie, durere sau edem) cefalee şi durere musculoscheletică.

S-au raportat reacţii adverse grave la Humira. Antagoniştii TNF, cum este Humira, afectează sistemul imunitar şi utilizarea lor poate să afecteze apărarea organismului împotriva infecţiilor şi a cancerului. S-au raportat de asemenea la Humira, infecţii letale şi ameninţătoare de viaţă (inclusiv sepsis, infecţii oportuniste şi TB), reactivarea hepatitei B (HVB) şi variate malignităţi (inclusiv leucemie, limfom şi limfom hepatosplenic cu celule T (LHSCT)).

S-au raportat de asemenea reacţii grave hematologice, neurologice şi autoimune. Acestea includ cazuri rare de pancitopenie, anemie aplastică, evenimente de demielinizare centrală şi periferică şi cazuri de lupus eritematos sistemic, manifestări asociate lupusului şi sindrom Stevens-Johnson.

Copii şi adolescenţi

În general, evenimentele adverse la copiii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară au fost asemănătoare, ca frecvenţă şi tip, cu cele întâlnite la adulţi.

Lista în format tabelar a reacţiilor adverse

Următoarea listă cu reacţii adverse are la bază experienţa din studiile clinice şi de după punerea pe piaţă şi este prezentată în funcţie de sistemele şi organele afectate, precum şi de frecvenţă în tabelul 6: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi <1/100), rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000) şi cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărui grup privind frecvenţa, efectele adverse sunt menţionate în ordinea descrescândă a gravităţii. Au fost incluse şi reacţiile adverse cu frecvenţa cea mai mare observate în timpul utilizării medicamentului pentru diferite indicaţii. În coloana „Clasificare pe aparate, sisteme şi organe” apare un asterix (*) dacă se găsesc informaţii suplimentare şi în capitolele 4.3, 4.4 şi 4.8.

Tabelul 6
Reacţii adverse

Clasificare pe aparate, sisteme şi organe	**Frecvenţă**	**Reacţie adversă**
Infecţii şi infestări*	Foarte frecvente	Infecţii ale tractului respirator (inclusiv infecţii ale tractului respirator inferior şi superior, pneumonie, sinuzită, faringită, rinofaringită şi pneumonie cu virusul herpetic)
	Frecvente	Infecţii generalizate (inclusiv sepsis, candidoză şi gripă), infecţii intestinale (inclusiv gastroenterită virală), infecţii cutanate şi ale ţesuturilor moi (inclusiv paronichie, celulită, impetigo, fasciită necrozantă şi herpes zoster), infecţii ale urechii, infecţii ale cavităţii bucale (inclusiv herpes simplex, herpes bucal şi infecţii dentare), infecţii ale tractului genital (inclusiv vulvovaginită micotică), infecţii ale tractului urinar (inclusiv pielonefrită), infecţii micotice, infecţii articulare

	Mai puţin frecvente	Infecţii neurologice (inclusiv meningită virală), infecţii oportuniste şi tuberculoză (inclusiv coccidioidomicoză, histoplasmoză şi infecţii cu micobacterium avium complex), infecţii bacteriene, infecţii oculare, diverticulită[1)]
Tumori maligne, benigne şi nespecificate (inclusiv chisturi şi polipi)*	Frecvente	Cancer cutanat cu excepţia melanomului (inclusiv carcinom cu celule bazale şi carcinom cu celule scuamoase), tumori benigne
	Mai puţin frecvente	Limfom**, tumori maligne solide ale organelor (inclusiv cancer de sân, cancer pulmonar şi cancer tiroidian), melanom**
	Rare	Leucemie[1)]
	Necunoscută	Limfom hepatosplenic cu celule T[1)], carcinom cu celule Merkel (carcinom neuroendocrin cutanat) [1)], Sarcom Kaposi
Tulburări hematologice şi limfatice*	Foarte frecvente	Leucopenie, (inclusiv neutropenie şi agranulocitoză), anemie
	Frecvente	Leucocitoză, trombocitopenie
	Mai puţin frecvente	Purpură trombocitopenică idiopatică
	Rare	Pancitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar*	Frecvente	Hipersensibilitate, alergii (inclusiv alergie sezonieră)
	Mai puţin frecvente	Sarcoidoză[1)], vasculită
	Rare	Anafilaxie[1)]
Tulburări metabolice şi de nutriţie	Foarte frecvente	Creşterea lipidelor serice
	Frecvente	Hipopotasemie, creşterea acidului uric, modificări ale concentraţiei serice a sodiului, hipocalcemie, hiperglicemie, hipofosfatemie, deshidratare

Tulburări psihice	Frecvente	Alterarea dispoziţiei (inclusiv depresie), anxietate, insomnie
Tulburări ale sistemului nervos*	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Parestezie (inclusiv hipoestezie), migrenă, compresie radiculară
	Mai puţin frecvente	Accident cerebrovascular[1)], tremor, neuropatie
	Rare	Scleroză multiplă, tulburări de demielinizare (de exemplu nevrită optică, sindrom Guillain-Barré)[1)]
Tulburări oculare	Frecvente	Tulburări de vedere, conjunctivită, blefarită, inflamaţii ale ochiului
	Mai puţin frecvente	Diplopie
Tulburări acustice şi vestibulare	Frecvente	Vertij
	Mai puţin frecvente	Surditate, tinitus
Tulburări cardiace*	Frecvente	Tahicardie
	Mai puţin frecvente	Infarct miocardic[1)], aritmie, insuficienţă cardiacă congestivă
	Rare	Stop cardiac
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipertensiune arterială, hiperemie facială, hematom
	Mai puţin frecvente	Anevrism aortic, obstrucţii arteriale, tromboflebită
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale*	Frecvente	Astm bronşic, dispnee, tuse
	Mai puţin frecvente	Embolism pulmonar[1)], boală pulmonară interstiţială, bronhopneumonie cronică obstructivă,

		pneumopatie, revărsat pleural[1)]
	Rare	Fibroză pulmonară[1)]
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Dureri abdominale, greaţă şi vărsături
	Frecvente	Hemoragie gastro-intestinală, dispepsie, boală de reflux gastroesofagian, sindrom sicca
	Mai puţin frecvente	Pancreatită, disfagie, edem facial
	Rare	Perforaţie intestinală[1)]
Tulburări hepatobiliare*	Foarte frecvente	Creşterea enzimelor hepatice serice
	Mai puţin frecvente	Colecistită şi colelitiază, steatoză hepatică, creşterea bilirubinei serice
	Rare	Hepatită, reactivare a hepatitei B[1)], hepatită autoimună[1)]
	Necunoscută	Insuficienţă hepatică[1)]
Tulburări cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupţie cutanată (inclusiv erupţie cutanată exfoliativă)
	Frecvente	Apariţia de leziuni noi sau agravarea psoriazisului (inclusiv psoriazis pustulos palmoplantar)[1)], urticarie, vânătăi (inclusiv purpură), dermatită (inclusiv eczemă), onicoclazie, hiperhidroză, alopecie[1)], prurit
	Mai puţin frecvente	Transpiraţii nocturne, răni
	Rare	Eritem polimorf[1)] sindrom Stevens-Johnson[1)], edem angioneurotic[1)], vasculită cutanată[1)] reacţia cutanată de tip lichenoid[1)]

	Cu frecvență necunoscută	Agravare a simptomelor dermatomiozitei[1)]
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Dureri musculo-scheletice
	Frecvente	Spasme musculare (inclusiv creşterea creatin fosfochinazei serice)
	Mai puţin frecvente	Rabdomioliză, lupus eritematos sistemic
	Rare	Sindrom asemănător lupusului[1)]
Tulburări renale şi ale căilor urinare	Frecvente	Insuficienţă renală, hematurie
	Mai puţin frecvente	Nicturie
Tulburări ale aparatului genital şi sânului	Mai puţin frecvente	Tulburări de erecţie

Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare*	Foarte frecvente	Reacţie la locul injectării (inclusiv eritem la locul injectării)
	Frecvente	Dureri la nivelul toracelui, edem, febră[1)]
	Mai puţin frecvente	Inflamaţie
Investigaţii diagnostice*	Frecvente	Tulburări ale coagulării şi ale sângerării (inclusiv prelungirea timpului de tromboplastină parţială activată), test pozitiv pentru autoanticorpi (inclusiv anticorpi anti ADN dublu catenar), creşterea lactat dehidrogenazei serice
	Cu frecvență necunoscută	Creștere în greutate[2)]
Leziuni, intoxicaţii şi complicaţii legate de procedură	Frecvente	Tulburări ale vindecării

* informaţii suplimentare se găsesc şi în capitolele 4.3, 4.4 şi 4.8.
** inclusiv studii deschise extinse
[1)] inclusiv datele din raportările spontane
[2)] În cazul administrării de adalimumab pentru indicațiile aprobate la adulți, modificarea greutății corporale medii în raport cu valorile inițiale a variat între 0,3 kg și 1,0 kg, comparativ cu (minus) -0,4 kg - 0,4 kg pentru placebo, pe o perioadă de tratament de 4-6 luni. De asemenea, a fost observată o creștere în greutate de 5-6 kg în studiile de extensie de lungă durată, cu expuneri medii de aproximativ 1-2 ani, fără grup de control, în special la pacienții cu boala Crohn și colită ulcerativă. Mecanismul acestui efect nu a fost elucidat, însă poate fi asociat cu efectul antiinflamator al adalimumabului.

Uveită

Profilul de siguranță pentru pacienții cu uveită tratați cu Humira la două săptămâni a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut pentru Humira.

Descrierea reacţiilor adverse selectate

Reacţii la locul injectării

În studiile clinice pivot placebo controlate la copii, adolescenţi şi adulţi, 12,9% dintre pacienţii trataţi cu Humira au prezentat reacţii la locul injectării (eritem şi/sau prurit, hemoragie, durere sau tumefacţie), comparativ cu 7,2% din pacienţi cărora li s-a administrat placebo sau comparator activ. În general, reacţiile la locul injecţiei nu au necesitat întreruperea administrării medicamentului.

Infecţii

În studiile clinice pivot controlate la adulţi şi copii, rata infecţiilor a fost de 1,51 per an-pacient de tratament la pacienţii trataţi cu Humira şi de 1,46 per an-pacient de tratament la pacienţii trataţi cu placebo şi comparator activ. Infecţiile au fost reprezentate în primul rând de rinofaringită, infecţii de tract respirator superior şi sinuzită. Majoritatea pacienţilor au continuat tratamentul cu Humira după vindecarea infecţiilor.

Incidenţa infecţiilor grave a fost de 0,04 per an-pacient în cazul pacienţilor trataţi cu Humira şi de 0,03 per an-pacient de tratament în cazul pacienţilor trataţi cu placebo şi comparator activ.

În studiile clinice controlate şi deschise la adulţi, copii şi adolescenţi în care s-a folosit Humira, au fost raportate infecţii grave (inclusiv infecţii letale care au apărut rar), inclusiv tuberculoza (inclusiv tuberculoză miliară şi cu localizări extra-pulmonare) şi infecţii oportuniste invazive (de exemplu histoplasmoză diseminată sau extra-pulmonară, blastomicoză, coccidioidomicoză, pneumocistoză, candidoză, aspergiloză şi listerioză). Cele mai multe cazuri de tuberculoză au apărut în primele opt luni după începerea tratamentului şi poate reflecta recrudescenţa unei boli latente.

Afecţiuni maligne şi limfoproliferative

Nu s-a observat nicio afecţiune malignă în timpul studiilor clinice cu Humira la 249 pacienţi copii şi adolescenți cu artrită reumatoidă juvenilă idiopatică (artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară şi artrită asociată entezitei) cu o expunere de 655,6 ani-pacienţi. În plus, în studiile cu Humira la pacienţi copii şi adolescenți cu boală Crohn, nu s-a observat nicio afecţiune malignă la 192 pacienţi copii şi adolescenți cu o expunere de 498,1 ani-pacienţi. Într-un studiu cu Humira la pacienţi copii şi adolescenți cu psoriazis cronic în plăci nu s-a observat nicio afecţiune malignă la cei 77 pacienți copii și adolescenți cu o expunere de 80,0 ani-pacienți. În timpul unui studiu cu Humira la pacienți pediatrici cu uveită, la 60 pacienți pediatrici cu o expunere de 58,4 ani-pacienți nu s-a constatat nicio afecțiune malignă.

Pe parcursul etapelor controlate din studiile iniţiale la adulţi cu durata de cel puţin 12 săptămâni cu Humira la pacienţii cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, cu spondilită anchilozantă, spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante, artrită psoriazică, psoriazis, hidradenită supurativă, boală Crohn, colită ulcerativă şi uveită, s-au observat afecţiunile maligne altele decât limfomul şi cancerul cutanat de tip non-melanom în proporţie de 6,8 (4,4-10,5) per 1000 ani–pacienţi dintre 5291pacienţi trataţi cu Humira (interval de siguranţă 95%), *versus* o proporţie de 6,3 (3,4-11,8) per 1000 ani-pacienţi dintre 3444 pacienţi din grupul control (durata medie de tratament a fost de 4,0 luni pentru Humira şi 3,8 luni pentru pacienţii grupului control). Proporţia de cancer cutanat de tip non-melanom a fost de 8,8 (6,0-13,0) per 1000 ani-pacienţi dintre pacienţii trataţi cu Humira (interval de siguranţă 95%) şi de 3,2 (1,3–7,6) per 1000 ani-pacienţi dintre pacienţii grupului control. Dintre aceste cancere cutanate, carcinoamele cu celule scuamoase au avut o proporţie de 2,7 (1,4–5,4) per 1000 ani-pacienţi dintre pacienţii trataţi cu Humira (interval de siguranţă 95%) şi 0,6 (0,1–4,5) per 1000 ani–pacienţi dintre pacienţii grupului control. Procentul limfoamelor (interval de siguranţă 95%) a fost de 0,7 (0,2-2,7) per 1000 ani-pacienţi dintre pacienţii trataţi cu Humira şi de 0,6 (0,1–4,5) per 1000 ani–pacienţi dintre pacienţii grupului control.

Combinând etapele controlate ale acestor studii şi studiile de tip extins deschise, în desfăşurare şi finalizate cu o durată medie de aproximativ 3,3 ani, incluzând 6427 pacienţi şi peste

26439 ani-pacienţi de tratament, s-a observat o rată de apariţie a afecţiunilor maligne, altele decât limfom şi cancerul cutanat de tip non-melanom, de aproximativ 8,5 per 1000 ani-pacienţi. Rata de apariţie a cancerului cutanat de tip non-melanom este de aproximativ 9,6 per 1000 ani-pacienţi şi rata de apariţie a limfomului de aproximativ 1,3 per 1000 ani-pacienţi.

În experienţa de după punerea pe piaţă, începând cu ianuarie 2003 până în decembrie 2010, mai ales la pacienţii cu poliartrită reumatoidă, a fost raportată spontan o rată a afecţiunilor maligne de aproximativ 2,7 per 1000 ani tratament-pacienţi. Rata raportată spontan pentru cancerul cutanat de tip non-melanom şi cea pentru limfom au fost de aproximativ 0,2 şi respectiv 0,3 per 1000 ani tratament-pacienţi (vezi pct. 4.4).

După punerea pe piaţă au fost raportate cazuri rare de limfom hepatosplenic cu celule T la pacienţii trataţi cu adalimumab (vezi pct. 4.4).

Autoanticorpi

În cadrul studiilor I-V, pacienţilor li s-au prelevat probe de ser pentru testare repetată în vederea depistării autoanticorpilor pentru poliartrita reumatoidă. În cadrul acestor studii, la 11,9% din pacienţii trataţi cu Humira şi la 8,1% din pacienţii care au primit placebo şi comparator activ, care iniţial au avut titrul negativ pentru anticorpii anti-nucleari, s-au semnalat titruri pozitive în Săptămâna 24. Doi pacienţi din cei 3441 trataţi cu Humira în toate studiile clinice privind poliartrita reumatoidă şi artrita psoriazică au manifestat semne clinice care sugerau un sindrom recent instalat similar lupusului. Starea pacienţilor s-a ameliorat în urma întreruperii tratamentului. Nici un pacient nu a prezentat nefrită lupică sau simptome care să reflecte afectarea sistemului nervos central.

Tulburări hepato-biliare

În studiile controlate de Fază 3 cu Humira, efectuate la pacienţi cu poliartrita reumatoidă şi cu artrită psoriazică, cu o durată a perioadei de control variind între 4 şi 104 săptămâni, creşterea ALT ≥ 3 x LSN s-a întâlnit la 3,7% dintre pacienţii trataţi cu Humira şi la 1,6% dintre pacienţii din grupul de control.

În studiile controlate de Fază 3 cu Humira efectuate la pacienţi cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară cu vârsta de la 4 ani la 17 ani şi la pacienţi cu artrită asociată entezitei cu vârsta de la 6 ani la 17 ani, creşterea ALT ≥ 3 x LSN s-a întâlnit la 6,1% dintre pacienţii trataţi cu Humira şi la 1,3% dintre pacienţii din grupul de control. Cele mai multe creşteri ale ALT au avut loc atunci când s-a utilizat concomitent metotrexat. Nicio creştere a ALT ≥ 3 x LSN nu a avut loc în studiul de Fază 3 cu Humira la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară care aveau vârsta de 2 ani până la <4 ani.

În studiile controlate de Fază 3 cu Humira, efectuate la pacienţi cu boală Crohn şi colită ulcerativă, cu o durată a perioadei de control variind între 4 şi 52 săptămâni, creşterea ALT ≥ 3 x LSN s-a întâlnit la 0,9% dintre pacienţii trataţi cu Humira şi la 0,9% dintre pacienţii din grupul de control.

În studiile controlate de Fază 3 cu Humira, efectuate la pacienţi copii cu boală Crohn, studii care au evaluat eficacitatea şi siguranţa a două scheme de tratament de întreţinere ajustate în funcţie de greutate care au urmat tratamentului de inducţie ajustat în funcţie de greutate, pe o perioadă de până la 52 săptămâni, s-a observat creşterea ALT ≥ 3 x LSN la 2,6% (5/192) dintre toţi pacienţii din care 4 au primit concomitent imunosupresoare la iniţierea tratamentului.

În studiile controlate de Fază 3 cu Humira efectuate la pacienţi cu psoriazis în plăci, cu o durată a perioadei de control variind între 12 şi 24 săptămâni, creşterea ALT ≥ 3 x LSN s-a întâlnit la 1,8% dintre pacienţii trataţi cu Humira şi la 1,8% dintre pacienţii din grupul de control.

Nicio creştere a ALT ≥ 3 x LSN nu a avut loc în studiul de Fază 3 cu Humira la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis în plăci.

În studiile controlate cu Humira (doze iniţiale de 80 mg în Săptămâna 0 urmate de 40 mg o dată la două săptămâni începând cu Săptămâna 1), la pacienţi adulţi cu uveită timp de până la 80 săptămâni cu o expunere de 166,5 zile la pacienţii trataţi cu Humira şi respectiv de 105,0 zile la pacienţii din grupul control, creşterea ALT ≥ 3 x LSN s-a întâlnit la 2,4% dintre pacienţii trataţi cu Humira şi la 2,4% dintre pacienţii din grupul control.

În studiile clinice cu privire la toate indicaţiile, pacienţii cu valori crescute ale ALT au fost asimptomatici şi, în cele mai multe cazuri, acestea au fost tranzitorii şi s-au remis pe parcursul continuării tratamentului. Cu toate acestea, după punerea pe piaţă a medicamentului, la pacienţii care au utilizat adalimumab s-au raportat, de asemenea, cazuri de insuficienţă hepatică, precum şi afecţiuni hepatice mai puţin severe, care pot preceda insuficienţa hepatică, cum este hepatita, inclusiv hepatita autoimună.

Tratament concomitent cu azatioprină/6-mercaptopurină

În studiile clinice privind boala Crohn la adulţi, s-a observat o incidenţă mai mare a reacţiilor adverse legate de malignitate şi de infecţii grave atunci când se utilizează concomitent Humira şi azatioprină/6-mercaptopurină în comparaţie cu utilizarea Humira în monoterapie.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menţionat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

În studiile clinice nu a fost observată o toxicitate care să determine limitarea dozei. Cea mai mare doză evaluată a fost multiplul de 10 mg/kg a dozei de adalimumab administrat intravenos, doză mai mare de aproximativ 15 ori faţă de doza recomandată.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupă farmacoterapeutică: Imunosupresoare, inhibitori ai factorului de necroză tumorală alfa (TNF-α)
Cod ATC: L04AB04

Mecanism de acţiune

Adalimumab se leagă specific de TNF şi neutralizează funcţia biologică a TNF blocând interacţiunea acestuia cu receptorii TNF p55 şi p75 de pe suprafaţa celulei.

De asemenea, adalimumab modulează reacţiile biologice induse sau reglate de TNF, inclusiv modificările nivelurilor moleculelor de aderenţă răspunzătoare de migrarea leucocitelor (ELAM-1, VCAM-1 şi ICAM-1 cu un CI_{50} de 0,1–0,2 nM).

Efecte farmacodinamice

La pacienţii cu poliartrită reumatoidă, după tratamentul cu Humira, a fost constatată o scădere rapidă a nivelurilor reactanţilor de fază acută a inflamaţiei (proteina C reactivă (CRP) şi viteza de sedimentare a hematiilor (VSH)) şi a citokinelor plasmatice (IL-6), comparativ cu nivelurile iniţiale. Concentraţiile serice ale metaloproteinazelor matriceale (MMP-1şi MMP-3) care determină remodelarea ţesuturilor răspunzătoare de distrugerea cartilajului au fost, de asemenea, scăzute după administrarea de Humira. Pacienţii trataţi cu Humira au manifestat, de obicei, o ameliorare a semnelor hematologice ale inflamaţiei cronice.

S-a observat o scădere rapidă a valorilor PCR după tratamentul cu Humira la pacienţii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară, boală Crohn, colită ulcerativă şi hidradenită supurativă. La pacienţii cu boală Crohn, a fost observată o scădere a numărului de celule care exprimă markerii inflamaţiei la nivelul colonului, inclusiv o scădere semnificativă a exprimării TNFα. La pacienţii trataţi cu adalimumab, studiile endoscopice pe mucoasa intestinală au pus în evidenţă dovezi ale vindecării mucoasei.

Eficacitate şi siguranţă clinică

Adulţi cu poliartrită reumatoidă

Administrarea Humira a fost evaluată la peste 3000 pacienţi în toate studiile clinice efectuate pentru poliartrita reumatoidă. Eficacitatea şi siguranţa Humira în tratamentul poliartritei reumatoide au fost evaluate în cadrul a cinci studii clinice randomizate, dublu-orb, bine controlate. Unii pacienţi au fost trataţi o perioadă de până la 120 luni.

În Studiul PR I au fost evaluaţi 271 pacienţi, cu vârsta ≥18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, la care tratamentul cu cel puţin un medicament antireumatic modificator de boală nu a dat rezultate şi la care administrarea de metotrexat în doze săptămânale de 12,5 până la 25 mg (10 mg dacă manifestau intoleranţă la metotrexat) nu a fost suficient de eficace şi la care doza de metotrexat a rămas constantă la 10 până la 25 mg săptămânal. Au fost administrate doze de 20, 40 sau 80 mg Humira sau placebo, din două în două săptămâni, timp de 24 săptămâni.

În Studiul PR II au fost evaluaţi 544 pacienţi, cu vârsta ≥18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, la care tratamentul cu cel puţin un medicament antireumatic modificator de boală nu a dat rezultate. Doze de 20 sau 40 mg Humira subcutanat au fost administrate fie din două în două săptămâni, cu administrare de placebo în săptămânile alternative, fie săptămânal, timp de 26 săptămâni; placebo a fost administrat săptămânal pe aceeaşi perioadă. Nu a fost permis nici un alt medicament antireumatic modificator de boală.

În Studiul PR III au fost evaluaţi 619 pacienţi cu vârsta ≥18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, care nu au răspuns suficient la metotrexat în doză de 12,5 până la 25 mg sau care manifestau intoleranţă la metotrexat în doză de 10 mg săptămânal. În cadrul acestui studiu au existat trei grupuri. În primul grup s-au administrat injecţii cu placebo, săptămânal, timp de 52 săptămâni. În cel de-al doilea grup s-a administrat Humira în doză de 20 mg, săptămânal, timp de 52 săptămâni. În cel de-al treilea grup s-a administrat Humira în doză de 40 mg, din două în două săptămâni, cu administrare de placebo în săptămânile alternative. După terminarea primelor 52 săptămâni, 457 pacienţii au fost înrolaţi într-o fază de extensie deschisă, în care s-a administrat Humira în doză de 40 mg/MTX din două în două săptămâni pe o perioadă de până la 10 ani.

Studiul PR IV a evaluat în primul rând siguranţa medicamentului la 636 pacienţi cu vârsta ≥18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă, moderată până la severă. Au fost admişi în studiu fie pacienţi care nu mai fuseseră niciodată trataţi cu medicamente antireumatice modificatoare de boală, fie pacienţi care şi-au continuat tratamentul antireumatic pre-existent, cu condiţia ca acesta să fie menţinut pe o perioadă de minim 28 zile. Aceste tratamente au constat în administrarea de metotrexat, leflunomidă, hidroxiclorochină, sulfasalazină şi/sau săruri de aur. Pacienţii au fost randomizaţi cu Humira în doză de 40 mg sau placebo din două în două săptămâni, timp de 24 săptămâni.

În Studiul PR V au fost evaluaţi 799 pacienţi adulţi, cu poliartrită reumatoidă activă precoce moderată până la severă (durata medie a bolii mai mică de 9 luni), pacienţi netrataţi anterior cu metotrexat. Acest studiu a evaluat eficacitatea tratamentului în ceea ce priveşte reducerea semnelor şi simptomelor precum şi rata progresiei deteriorărilor articulare în cazul utilizării Humira 40 mg administrat la două săptămâni/terapie concomitentă cu metotrexat, Humira 40 mg la două săptămâni administrat în monoterapie şi metotrexat în monoterapie, timp de 104 săptămâni. La finalizarea primelor 104 săptămâni, 497 pacienţi au fost înrolaţi într-o fază de extensie deschisă în care s-a administrat Humira 40 mg la două săptămâni pentru o periodă de până la 10 ani.

Obiectivul principal final al studiilor PR I, II şi III şi obiectivul secundar final al studiului PR IV, a fost procentul de pacienţi care au prezentat un răspuns ACR 20 în Săptămâna 24 sau 26. Obiectivul principal final al studiului PR V a fost procentul de pacienţi care au obţinut un răspuns ACR 50 în Săptămâna 52. Studiile PR III şi V au avut un obiectiv final suplimentar la 52 săptămâni şi anume întârzierea progresiei bolii (evidenţiată cu ajutorul parametrilor examinării radiologice). Studiul PR III a mai avut ca obiectiv primar final şi modificarea calităţii vieţii.

Răspuns ACR

Procentul de pacienţi trataţi cu Humira care au obţinut un răspuns ACR 20, 50 şi 70 a fost consecvent în studiile PR I, II şi III. Răspunsul terapeutic la doza de 40 mg administrată din două în două săptămâni este prezentat în Tabelul 7.

Tabelul 7
Răspunsul ACR în cadrul studiilor placebo controlate
(Procentul de pacienţi)

Răspunsul	Studiul PR I[a]**		Studiul PR II[a]**		Studiul PR III[a]**	
	Placebo/ MTX[c] n = 60	Humira[b]/ MTX[c] n = 63	Placebo n = 110	Humira[b] n = 113	Placebo/ MTX[c] n = 200	Humira[b]/ MTX[c] n = 207
ACR 20						
6 luni	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 luni	NA	NA	NA	NA	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 luni	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 luni	NA	NA	NA	NA	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 luni	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 luni	NA	NA	NA	NA	4,5%	23,2%

[a] Studiul PR I la 24 săptămâni, studiul PR II la 26 săptămâni şi studiul PR III la 24 şi 52 săptămâni
[b] 40 mg Humira administrate din două în două săptămâni
[c] MTX = metotrexat
**p <0,01, Humira faţă de placebo

În studiile PR I-IV, toate componentele individuale ale criteriilor răspunsului ACR (număr de articulaţii dureroase şi tumefiate, evaluarea medicilor şi pacienţilor referitoare la activitatea bolii şi la durere, valorile indicelui de incapacitate (HAQ) şi valorile CRP (mg/dl)) au fost ameliorate după 24 sau 26 săptămâni comparativ cu placebo. În studiul PR III, aceste ameliorări s-au menţinut pe o durată de 52 săptămâni.

În faza de extensie deschisă a unui studiu III pentru PR, majoritatea pacienţilor care au avut răspuns conform criteriilor ACR, atunci când au fost evaluaţi, au menţinut răspunsul timp de până la 10 ani. Din 207 pacienţi, care au fost randomizaţi la tratament cu Humira 40 mg o dată la două săptămâni, 114 pacienţi au continuat Humira 40 mg la două săptămâni, timp de 5 ani. Dintre aceştia, 86 pacienţi (75,4%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 20; 72 pacienţi (63,2%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 50 şi 41 pacienţi (36%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 70. Din 207 pacienţi, 81 pacienţi au continuat Humira 40 mg la două săptămâni, timp de 10 ani. Dintre aceştia, 64 pacienţi (79%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 20; 56 pacienţi (69,1%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 50 şi 43 pacienţi (53,1%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 70.

În studiul PR IV, răspunsul ACR 20 la pacienţii trataţi cu Humira şi tratamentul standard a fost, din punct de vedere statistic, semnificativ mai bun decât în cazul pacienţilor trataţi cu placebo şi tratamentul standard (p<0,001).

În studiile PR I-IV, pacienţii trataţi cu Humira atinseseră deja atât răspuns ACR 20, cât şi ACR 50, semnificative din punct de vedere statistic comparativ cu placebo, după numai una sau două săptămâni de la iniţierea tratamentului.

În studiul PR V, în Săptămâna 52, la pacienţii cu poliartrită reumatoidă precoce, netrataţi anterior cu metotrexat, tratamentul concomitent cu Humira şi metotrexat a dus la atingerea unui răspuns ACR mai rapid şi semnificativ mai mare decât în cazul folosirii metotrexat în monoterapie şi Humira în monoterapie. Răspunsurile au fost menţinute până în Săptămâna 104 (vezi Tabelul 8).

Tabelul 8
Răspunsul ACR în cadrul studiului PR V
(Procentul de pacienţi)

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

[a] valoarea p este obţinută prin compararea perechilor metotrexat monoterapie şi combinaţia Humira/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney
[b] valoarea p este obţinută prin compararea perechilor Humira monoterapie şi combinaţia Humira/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney
[c] valoarea p este obţinută prin compararea perechilor Humira monoterapie şi metotrexat monoterapie folosindu-se testul U, Mann-Whitney

În extensia deschisă a studiului PR V, ratele de răspuns ACR urmărite o perioadă de până la 10 ani s-au menținut. Dintre cei 542 pacienți care au fost randomizați pentru Humira 40 mg la două săptămâni, 170 pacienți au continuat tratamentul cu Humira 40 mg la două săptămâni timp de 10 ani. Dintre aceștia, 154 pacienți (90,6%) au avut răspuns ACR 20; 127 pacienți (74,7%) au avut răspuns ACR 50 și 102 pacienți (60,0%) au avut răspuns ACR 70.

În Săptămâna 52, 42,9% din pacienţii care au primit un tratament concomitent cu Humira şi metotrexat au obţinut remisiune clinică (DAS28 (PCR) <2,6) comparativ cu 20,6% din pacienţi care au primit metotrexat în monoterapie şi 23,4% din pacienţii care au primit Humira în monoterapie. Tratamentul concomitent cu Humira şi metotrexat a fost superior din punct de vedere clinic şi statistic în ceea ce priveşte obţinerea unei remisiuni a bolii la pacienţii cu poliartrită reumatoidă precoce moderată până la severă, comparativ cu tratamentul cu metotrexat (p<0,001) sau Humira în monoterapie (p <0,001). Răspunsul pentru cele două grupuri de monoterapie a fost similar (p = 0,447). Dintre cei 342 de subiecți randomizați inițial la Humira în monoterapie sau la tratament asociat Humira/metotrexat și care au intrat în extensia deschisă a studiului, 171 subiecți au finalizat 10 ani de tratament cu Humira. Dintre aceștia, 109 subiecți (63,7%) au fost raportați ca fiind în remisie la 10 ani.

Răspuns radiografic

În studiul PR III, în care pacienţii trataţi cu Humira au avut o durată medie a poliartritei reumatoide de aproximativ 11 ani, distrugerea articulară structurală a fost evaluată radiografic şi exprimată ca modificare a Scorului Sharp Total (SST) modificat şi a componentelor sale, a scorului de eroziune şi a scorului de îngustare a spaţiului articular. La 6 şi 12 luni pacienţii care au primit Humira concomitent cu metotrexat au demonstrat o evoluţie radiografică semnificativ mai redusă decât pacienţii care au primit doar metotrexat (vezi Tabelul 9).

În faza de extensie deschisă a studiului PR III, la o parte dintre pacienţi, reducerea ratei de progresie a distrugerii structurale este menţinută pe durata a 8 şi 10 ani. Au fost evaluaţi radiografic, la 8 ani, 81 din 207 pacienţi trataţi iniţial cu 40 mg Humira la două săptămâni. Printre aceştia, 48 pacienţi nu au demonstrat o evoluţie a distrugerii structurale faţă de starea iniţială, exprimată ca modificare în 0,5 sau mai puţin a scorului SSTm. La 10 ani, au fost evaluaţi radiologic 79 din 207 pacienţi trataţi iniţial cu Humira 40 mg la două săptămâni. Dintre aceştia, 40 de pacienţi nu au arătat nicio evoluţie a distrugerii structurale definită de o schimbare faţă de valoarea iniţială, în SSTm de 0,5 sau mai puţin.

Tabelul 9
Modificări radiografice medii peste 12 luni în cadrul Studiului PR III

	Placebo/ MTX[a]	Humira/MTX 40 mg din două în două săptămâni	Placebo/MTX-Humira/MTX (Interval[b] de siguranţă 95%)	Valoarea p
Scor Sharp Total	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	<0,001[c]
Scor de uzură	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	<0,001
Scor JSN[d]	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

[a] metotrexat
[b] intervale de siguranţă de 95% pentru diferenţele de modificare a scorurilor între metotrexat şi Humira.
[c] Pe baza analizei scorurilor
[d] Îngustarea spaţiului articular

În studiul PR V, distrucţia structurală a articulaţiilor a fost evaluată radiologic şi a fost formulată ca schimbare în Scorul Sharp Total (vezi Tabelul 10).

Tabelul 10
Modificări medii radiografice în Săptămâna 52, în cadrul Studiului PR V

	MTX n=257 (95% interval de siguranţă)	Humira n=274 (95% interval de siguranţă)	Humira/ MTX n=268 (95% interval de siguranţă)	valoare p-[a]	valoare p-[b]	valoare p-[c]
Scor Sharp Total	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	<0,001	0,0020	<0,001
Scor de eroziune	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	<0,001	0,0082	<0,001
Scor 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] valoarea p este obţinută prin compararea perechilor metotrexat monoterapie şi combinaţia Humira/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney
[b] valoarea p este obţinută prin compararea perechilor Humira monoterapie şi combinaţia Humira/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney
[c] valoarea p este obţinută prin compararea perechilor Humira monoterapie şi metotrexat monoterapie folosindu-se testul U, Mann-Whitney

După 52 şi respectiv 104 săptămâni de tratament, procentul pacienţilor la care nu s-a observat progresie (modificare faţă de valoarea iniţială a Scorului Sharp Total ≤0,5) a fost semnificativ mai mare în grupul tratat concomitent cu Humira şi metotrexat (63,8% şi respectiv 61,2%) comparativ cu grupul tratat cu metotrexat în monoterapie (37,4% şi respectiv 33,5%, p <0,001) şi grupul tratat cu Humira în monoterapie (50,7%, p <0,002 şi respectiv 44,5%, p <0,001).

În extensia deschisă a studiului PR V, la pacienţii randomizaţi iniţial pentru metotrexat în monoterapie, pentru Humira în monoterapie şi respectiv pentru tratament concomitent cu Humira/metotrexat, modificarea medie a scorului Sharp total modificat la nivelul anului al 10-lea faţă de valoarea iniţială a fost de 10,8, 9,2 şi respectiv 3,9. Proporţiile corespunzătoare de pacienţi fără progresie radiografică au fost 31,3%, 23,7% şi respectiv 36,7%.

Calitatea vieţii şi funcţionalitatea articulară

Calitatea vieţii în funcţie de starea de sănătate şi funcţia motorie au fost evaluate cu ajutorul indicelui de dizabilitate din chestionarul de evaluare a sănătăţii (Health Assessment Questionaire – HAQ) în toate cele patru studii adecvate şi bine controlate şi a fost un obiectiv primar prespecificat în Săptămâna 52 în studiul III. Toate dozele/schemele de administrare a Humira în toate cele patru studii au demonstrat ameliorarea mai mare, semnificativ statistic, a indexului HAQ faţă de situaţia iniţială, în Luna 6, comparativ cu placebo. Aceeaşi situaţie a fost observată în studiul III în Săptămâna 52. Rezultatele SF36 (Short Form Health Survay- Sondaj asupra stării de sănătate, forma prescurtată) pentru toate dozele/schemele de administrare a Humira din cele patru studii susţin observaţiile/rezultatele anterior anunţate cu scoruri semnificative statistic ale evaluării componenţei fizice precum şi cu scoruri semnificative statistic referitoare la durere şi la domeniul vitalităţii pentru doza de 40 mg o dată la 2 săptămâni. În toate cele trei studii în care s-a monitorizat fatigabilitatea (studiile PR I, III, IV), a fost observată o reducere semnificativă statistic a acesteia, aşa cum a fost evaluată prin scorurile de evaluare funcţională a terapiei pentru o boală cronică (FACIT).

În studiul PR III, majoritatea pacienţilor care au atins ameliorarea funcţiei motorii şi au continuat tratamentul, au menţinut ameliorarea până în Săptămâna 520 (120 luni) de tratament de tip "deschis". Ameliorarea calităţii vieţii a fost măsurată până în Săptămâna 156 (36 luni) şi ameliorarea s-a menţinut pe parcursul acestei perioade.

În studiul PR V, îmbunătăţirea indicelui de dizabilitate HAQ şi componenta fizică a SF36 au prezentat o ameliorare mai mare în tratamentul concomitent cu Humira şi metotrexat comparativ cu tratamentul cu metotrexat şi Humira în monoterapie în Săptămâna 52, îmbunătăţire care s-a menţinut până în Săptămâna 104 ($p<0,001$). La cei 250 de subiecți care au finalizat faza de extensie deschisă a studiului, îmbunătățirea funcției fizice a fost menținută pe parcursul perioadei de 10 ani de tratament.

Psoriazis în plăci la adulți

Siguranța și eficacitatea Humira au fost studiate la pacienți adulți cu psoriazis în plăci cronic (≥ 10% interesare BSA și PASI ≥ 12 sau ≥ 10) care au fost eligibili pentru tratamentul sistemic sau fototerapie în studii randomizate, dublu-orb. 73% dintre pacienții înrolați în Studiile I și II pentru Psoriazis au primit anterior tratament sistemic sau fototerapie. Într-un studiu randomizat dublu orb (Studiul Psoriazis III) au fost studiate de asemenea siguranţa şi eficacitatea Humira la pacienții adulți cu psoriazis în plăci moderat până la sever cu psoriazis concomitent al mâinii şi/sau al piciorului care erau eligibili pentru tratament sistemic.

Studiul I pentru psoriazis (REVEAL) a evaluat 1212 pacienți în cursul a trei perioade de tratament. În perioada A, pacienții au primit placebo sau Humira la o doză inițială de 80 mg urmată de 40 mg o dată la două săptămâni începând la o săptămână de la doza inițială. După 16 săptămâni de tratament, pacienții care au obținut cel puțin un răspuns PASI 75 (îmbunătățire a scorului PASI de cel puțin 75% comparativ cu momentul inițial), au intrat în perioada B și au primit deschis 40 mg Humira o dată la două săptămâni. Pacienții care au menținut răspunsul ≥ PASI 75 la Săptămâna 33 și au fost inițial randomizați la tratament activ în Perioada A, au fost re-randomizați în perioada C pentru a primi 40 mg Humira o dată la două săptămâni sau placebo pentru încă 19 săptămâni. În cadrul tuturor grupurilor de tratament, media scorului PASI la momentul inițial a fost 18,9 și PGA la momentul inițial a variat de la “moderat” (53% dintre subiecții incluși) la “sever” (41%) la “foarte sever” (6%).

Studiul II pentru psoriazis (CHAMPION) a comparat eficacitatea și siguranța Humira față de metotrexat (MTX) și placebo la 271 pacienți. Pacienții au primit placebo, o doză inițială de MTX de 7,5 mg urmată de creșteri ale dozelor până în Săptămâna 12, cu o doză maximă de 25 mg, sau o doză inițială de 80 mg Humira urmată de 40 mg o dată la două săptămâni (cu începere la o săptămână de la doza inițială) pentru 16 săptămâni. Nu există date disponibile care să compare Humira și MTX pentru mai mult de 16 săptămâni de tratament. Pacienții care au primit MTX și au obținut un răspuns ≥ PASI 50 în Săptămâna 8 și/sau 12 nu au primit creșteri suplimentare ale dozei. În cadrul tuturor grupurilor

de tratament, media scorului PASI la momentul inițial a fost 19,7 și scorul PGA la momentul inițial a variat de la "ușor" (<1%) la "moderat" (48%) la "sever" (46%) la "foarte sever" (6%).

Pacienții care au participat la toate studiile de Fază 2 și Fază 3 pentru psoriazis au fost eligibili pentru înrolarea într-un studiu de extensie, deschis, unde Humira a fost administrat pentru cel puțin încă 108 săptămâni.

În Studiile I și II pentru psoriazis, un obiectiv primar a fost procentul de pacienți care au obținut răspuns PASI 75 de la momentul inițial la Săptămâna 16 (vezi Tabelele 11 și 12).

Tabelul 11
Studiul I pentru psoriazis (REVEAL) - Rezultate privind eficacitatea la 16 săptămâni

	Placebo N=398 n (%)	**Humira 40 mg o dată la două săptămâni N=814 n (%)**
≥PASI 75[a]	26 (6,5)	578 (70,9)[b]
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0)[b]
PGA: normal/minim	17 (4,3)	506 (62,2)[b]
[a] Procentul de pacienți ce au obținut răspuns PASI75 a fost calculat ca interval ajustat la valoarea medie [b] p<0,001, Humira vs. placebo		

Tabelul 12
Studiul II pentru psoriazis (CHAMPION)
Rezultate privind eficacitatea la 16 săptămâni

	Placebo N=53 n (%)	**MTX N=110 n (%)**	**Humira 40 mg o dată la două săptămâni 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: normal/minim	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) [a, b]
[a] p<0,001 Humira vs. placebo [b] p<0,001 Humira vs. metotrexat [c] p<0,01 Humira vs. placebo [d] p<0,05 Humira vs. metotrexat			

În Studiul I pentru psoriazis, 28% dintre pacienții care au avut răspuns PASI 75 și care au fost re-randomizați la placebo în Săptămâna 33 comparativ cu 5% care au continuat tratamentul cu Humira, p<0,001, au experimentat "pierderea răspunsului adecvat" (scorul PASI după Săptămâna 33 și în sau înainte de Săptămâna 52 care a dus la un răspuns < PASI 50 raportat la momentul inițial, cu o creştere de minim 6 puncte a scorului PASI raportat la Săptămâna 33). Dintre pacienții care au pierdut răspunsul adecvat după re-randomizare la placebo, după care au fost înrolaţi apoi în studiul de extensie, deschis, 38% (25/66) și 55% (36/66) au obținut din nou răspuns PASI 75 după 12 și respectiv 24 săptămâni de la reluarea tratamentului.

Un total de 233 de pacienți care au avut răspuns PASI 75 în Săptămâna 16 și Săptămâna 33 au primit tratament continuu cu Humira pentru 52 săptămâni în Studiul I pentru psoriazis și au continuat tratamentul cu Humira în studiul de extensie, deschis. Ratele de răspuns PASI 75 și PGA normal sau minim la acești pacienți au fost de 74,7% și respectiv, 59,0%, după încă 108 săptămâni de tratament deschis (un total de 160 săptămâni). Într-o analiză în care toți pacienții care au abandonat studiul din

cauza reacțiilor adverse sau lipsei de eficacitate, sau a fost necesară creșterea dozei, au fost considerați non-responsivi, ratele de răspuns PASI 75 și PGA normal sau minim la acești pacienți au fost de 69,6% și respectiv, 55,7%, după încă 108 săptămâni de tratament deschis (un total de 160 săptămâni).

Un total de 347 pacienți responsivi stabili au participat la o evaluare privind întreruperea tratamentului și reluarea tratamentului în cadrul unui studiu de extensie, deschis. Pe parcursul perioadei de întrerupere a tratamentului, simptomele de psoriazis au revenit în timp, cu un timp median de recidivă (declinul PGA la "moderat" sau mai rău) de aproximativ 5 luni. Niciunul dintre acești pacienți nu au experimentat recidivă în timpul perioadei de întrerupere a tratamentului. Un total de 76,5% (218/285) dintre pacienții care au intrat în perioada de reluare a tratamentului au avut răspuns PGA "normal" sau "minim" după 16 săptămâni de reluare a tratamentului, indiferent dacă au recidivat în timpul perioadei de întrerupere a tratamentului (69,1%[123/178] și 88,8% [95/107] pentru pacienții care au recidivat și respectiv, nu au recidivat în timpul perioadei de întrerupere a tratamentului). În timpul reluării tratamentului s-a observat un profil de siguranță similar cu cel de dinainte de întrerupere.

Au fost demonstrate îmbunătăţiri semnificative ale DLQI (Index Dermatologic de Calitate a Vieții) în Săptămâna 16 faţă de momentul inițial comparativ cu placebo (Studiile I și II) și MTX (Studiul II). În Studiul I, îmbunătățiri în scorurile medii ale componentelor fizice și mentale din SF-36 au fost de asemenea semnificative comparativ cu placebo.

Într-un studiu de extensie, deschis, pentru pacienții la care s-a crescut doza de la 40 mg o dată la două săptămâni la 40 mg săptămânal din cauza unui răspuns PASI sub 50%, 26,4% (93/349) şi 37,8 (132/349) dintre pacienți au obținut răspuns PASI 75 în săptămâna 12 şi respectriv 24.

În Studiul III cu privire la psoriazis (REACH) au fost comparate eficacitatea și siguranța Humira față de placebo la 72 pacienți cu placarde cronice moderate până la severe de psoriazis și psoriazis palmar și/sau plantar. Pacienților li s-a administrat o doză inițială de 80 mg Humira, urmată de 40 mg la fiecare două săptămâni (cu începere la o săptămână de la doza inițială) sau placebo pentru 16 săptămâni. În săptămâna 16, o proporție statistic semnificativ mai mare de pacienți care au utilizat Humira au obținut un răspuns PGA "fără leziuni" sau "cu leziuni minime" pentru mâini și/sau picioare comparativ cu pacienții care au utilizat placebo (30,6%, respectiv 4,3% [P = 0,014]).

În Studiul IV cu privire la psoriazis au fost comparate eficacitatea și siguranța Humira față de placebo la 217 pacienți adulți cu psoriazis unghial moderat până la sever. Pacienții au primit o doză inițială de Humira 80 mg urmată de 40 mg la două săptămâni (cu începere la o săptămână de la doza inițială) sau placebo, pentru 26 săptămâni urmat de un tratament deschis cu Humira pentru încă 26 săptămâni. Evaluarea psoriazisului unghial a inclus Indicele de severitate al psoriazisului unghial modificat (mNAPSI), Evaluarea globală a medicului pentru psoriazisul unghial (PGA-F) și Indicele de severitate a psoriazisului unghial (NAPSI) (vezi Tabelul 13). Humira a demonstrat un beneficiu al tratamentului la pacienții cu psoriazis unghial cu grade diferite de afectare cutanată (BSA≥10% (60% dintre pacienți) și BSA<10% și ≥5% (40% dintre pacienți)).

Tabelul 13
Studiul IV pentru psoriazis Rezultate privind eficacitatea la 16, 26 și 52 săptămâni

Obiectiv final	Săptămâna 16 Controlat - Placebo		Săptămâna 26 Controlat - Placebo		Săptămâna 52 Deschis
	Placebo N=108	Humira 40 mg la două săptămâni N=109	Placebo N=108	Humira 40 mg la două săptămâni N=109	Humira 40 mg la două săptămâni N=80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F normal/minim și îmbunătățire ≥2 unități (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Modificare procentuală a scorului NAPSI total (%)	-7,8	-44,2 [a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2
[a] p<0,001; Humira *vs.* placebo					

În săptămâna 26, la pacienții tratați cu Humira s-au observat îmbunătățiri semnificative statistic comparativ cu placebo ale Indicelui Dermatologic privind calitatea vieții (DLQI).

Boală Crohn la adulți

Siguranţa şi eficacitatea Humira au fost evaluate la peste 1500 pacienţi cu boală Crohn activă moderată până la severă (Index de Activitate al Bolii Crohn (IABC) ≥220 şi ≤450) în studii placebo controlate dublu orb, randomizate. Au fost permise doze fixe concomitente de aminosalicilaţi, corticosteroizi şi/sau imunomodulatoare şi 80% din pacienţi au primit în continuare cel puţin unul dintre aceste medicamente.

Inducerea remisiei clinice (definită ca IABC <150) a fost evaluată în două studii, BC I (CLASSIC I) şi BC II (GAIN). La unul din patru grupuri de tratament din studiul BC I, au fost randomizaţi 299 pacienţi fără antagonişti TNF; placebo în Săptămâna 0 şi 2, 160 mg Humira în Săptămâna 0 şi 80 mg în Săptămâna 2, 80 mg în Săptămâna 0 şi 40 mg în Săptămâna 2 şi 40 mg în Săptămâna 0 şi 20 mg în Săptămâna 2. În studiul BC II, 325 pacienţi care nu au răspuns sau au avut intoleranţă la infliximab au fost randomizaţi să primească ori 160 mg Humira în săptămâna 0 şi 80 mg în Săptămâna 2 sau placebo în Săptămâna 0 şi 2. Cei care nu au răspuns de la început la tratament au fost excluşi din studiu şi de aceea aceşti pacienţi nu au fost evaluaţi în continuare.

În studiul BC III (CHARM) a fost evaluată menţinerea remisiei clinice. În studiul BC III, 854 pacienţi au primit deschis 80 mg în Săptămâna 0 şi 40 mg în Săptămâna 2. În Săptămâna 4, pacienţii au fost randomizaţi cu 40 mg la două săptămâni, 40 mg în fiecare săptămână, sau placebo, cu o durată totală a studiului de 56 săptămâni. Pacienţii cu răspuns clinic (scăderea IABC ≥70) în Săptămâna 4 au fost stratificaţi şi analizaţi separat de cei care nu au răspuns clinic în Săptămâna 4. Tratamentul cu corticosteroizi a fost permis după Săptămâna 8.

Inducerea remisiunii şi ratele răspunsului din studiile BC I şi BC II sunt prezentate în Tabelul 14.

Tabelul 14
Inducerea Remisiei Clinice şi Răspuns
(Procentul Pacienţilor)

	Studiul BC I: Pacienţi care nu au primit infliximab			**Studiul BC II: Pacienţi care au primit anterior infliximab**	
	Placebo N=74	**Humira 80/40mg N=75**	**Humira 160/80mg N=76**	**Placebo N=166**	**Humira 160/80mg N=159**
Săptămâna 4					
Remisie clinică	12%	24%	36%*	7%	21%*
Răspuns clinic (RC-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Toate valorile p sunt comparaţii pereche ale rapoartelor Humira *versus* placebo
* p<0,001
** p<0,01

Rate de remisie asemănătoare s-au observat în săptămâna 8 la tratamentele de iniţiere cu 160/80 mg şi 80/40 mg, iar în grupul 160/80 mg au fost notate mai frecvent evenimente adverse.

În studiul BC III, în Săptămâna 4, 58% (499/854) din pacienţi au avut răspuns clinic şi au fost evaluaţi în analiza iniţială. Din cei cu răspuns clinic în Săptămâna 4, 48% au fost expuşi anterior unui alt tratament anti TNF. Menţinerea remisiei şi ratele răspunsului clinic sunt prezentate în Tabelul 15. Rezultatele remisiei clinice au rămas relativ constante indiferent de expunerea anterioară la antagoniştii TNF.

În Săptămâna 56, s-a observat o scădere semnificativă statistic a numărului de spitalizări determinate de boală şi a numărului de intervenţii chirurgicale la grupul tratat cu adalimumab comparativ cu grupul tratat cu placebo.

Tabelul 15
Menţinerea Remisiei Clinice şi Răspunsul
(Procentul Pacienţilor)

	Placebo	**40 mg Humira la două săptămâni**	**40 mg Humira săptămânal**
Săptămâna 26	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Remisie clinică	17%	40%*	47%*
Răspuns clinic (RC-100)	27%	52%*	52%*
Pacienţi cu remisie fără steroizi timp de >=90 zile[a]	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Săptămâna 56	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Remisie clinică	12%	36%*	41%*
Răspuns clinic (RC-100)	17%	41%*	48%*
Pacienţi cu remisie fără steroizi timp de >=90 zile[a]	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p <0,001 pentru Humira *versus* placebo comparaţii pereche ale rapoartelor
** p <0,02 pentru Humira *versus* placebo comparaţii pereche ale rapoartelor
[a] Pentru cei care au primit de la început corticosteroizi

Din pacienţii care nu au răspuns în Săptămâna 4, 43% dintre pacienţii care au primit în continuare Humira, au răspuns până în Săptămâna 12, comparativ cu 30% dintre pacienţii care au primit în continuare placebo. Aceste rezultate arată că unii pacienţi care nu au răspuns până în Săptămâna 4 au beneficiat de continuarea tratamentului pe parcursul a 12 săptămâni. Continuarea tratamentului mai mult de 12 săptămâni nu a avut ca rezultat un număr semnificativ mai mare de răspunsuri (vezi pct.4.2).

117 din 276 pacienţi din studiul BC I şi 272 din 777 pacienţi din studiile BC II şi III, au fost monitorizaţi pe o perioadă de 3 ani de tratament deschis, cu adalimumab. 88 şi respectiv 189 pacienţi au continuat să fie în remisie clinică. La 102 şi respectiv 233 pacienţi s-a menţinut răspunsul clinic (RC-100).

Calitatea vieţii

În studiile BC I şi BC II, îmbunătăţirea semnificativă statistic a indicelui total din chestionarul de evaluare a bolii intestinale privind semnele inflamatorii specifice bolii (IBDQ) a fost atinsă în Săptămâna 4 la pacienţii randomizaţi cu Humira 80/40 mg şi 160/80 mg, comparativ cu placebo şi a fost semnalată de asemenea, în studiul BC III, în Săptămânile 26 şi 56 la pacienţii din grupul cu adalimumab comparativ cu grupul placebo.

Uveită la adulți

În două studii randomizate, dublu-orb, placebo controlate (UV I și II) au fost evaluate siguranța și eficacitatea Humira la pacienți adulți cu panuveită posterioară, intermediară, non-infecţioasă, excluzându-se pacienții cu uveită anterioară izolată. Pacienții au primit placebo sau Humira cu o doză inițială de 80 mg, urmată de 40 mg la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială. S-a acceptat administrarea concomitentă a unui imunosupresor non-biologic în doze fixe.

Studiul UV I a evaluat 217 pacienți cu uveită activă chiar dacă au primit tratament cu corticosteroizi (prednison forma de administrare orală în doză de 10 până la 60 mg/zi). Toți pacienții au primit la data înrolării în studiu o doză standardizată de prednison de 60 mg/zi la 2 săptămâni, urmată de un program obligatoriu de scădere a dozei, cu întreruperea completă a tratamentului cu corticosteroizi până în Săptămâna 15.

Studiul UV II a evaluat 226 pacienți cu uveită inactivă care au necesitat la momentul inițial tratament cronic cu corticosteroizi (prednison forma de administrare orală 10 până la 35 mg/zi) pentru controlul

bolii. Pacienții au urmat ulterior un program obligatoriu de scădere a dozei, cu întreruperea completă a tratamentului cu corticosteroizi până în Săptămâna 19.

În ambele studii, criteriul final principal privind eficacitatea a fost "timpul până la apariţia eşecului la tratament". Eşecul la tratament a fost definit ca fiind rezultatul a mai multor elemente luând în considerare corioretinita inflamatorie şi/sau leziunile vasculare inflamatorii retiniene, celularitatea camerei anterioare (CA), corpului vitros (CV) şi acuitatea vizuală optimă corectată (AVCO).

Pacienții care au terminat Studiul UV I şi UV II au fost eligibili pentru a fi înrolați într-o extensie a unui studiu necontrolat pe termen lung cu o durată planificată inițial de 78 de săptămâni. Pacienților li s-a permis să continue utilizarea medicamentului de studiu după săptămâna 78 până când au putut avea acces la Humira.

Răspuns clinic

Rezultatele din ambele studii au demonstrat o reducere semnificativă statistic a riscului de eșec la tratament la pacienții tratați cu Humira comparativ cu pacienții care au primit placebo (vezi Tabelul 16). Ambele studii au demonstrat un efect precoce și susținut al Humira asupra ratei de eșec la tratament comparativ cu placebo (vezi fig. 1).

Tabelul 16
Timpul până la apariţia eşecului la tratament în Studiile UV I şi UV II

Analiză **Tratament**	**N**	**Eşec** **N (%)**	**Timp median până la eşec (luni)**	**SR[a]**	**IC 95% pentru SR[a]**	**Valoare *p*[b]**
Timpul până la apariţia eşecului la tratament în săptămâna 6 sau după, în Studiul UV I						
Analiză primară (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36- 0,70	< 0,001
Timpul până la apariţia eşecului la tratament în săptămâna 2 sau după, în Studiul UV II						
Analiză primară (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8.3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE[c]	0,57	0,39- 0,84	0,004

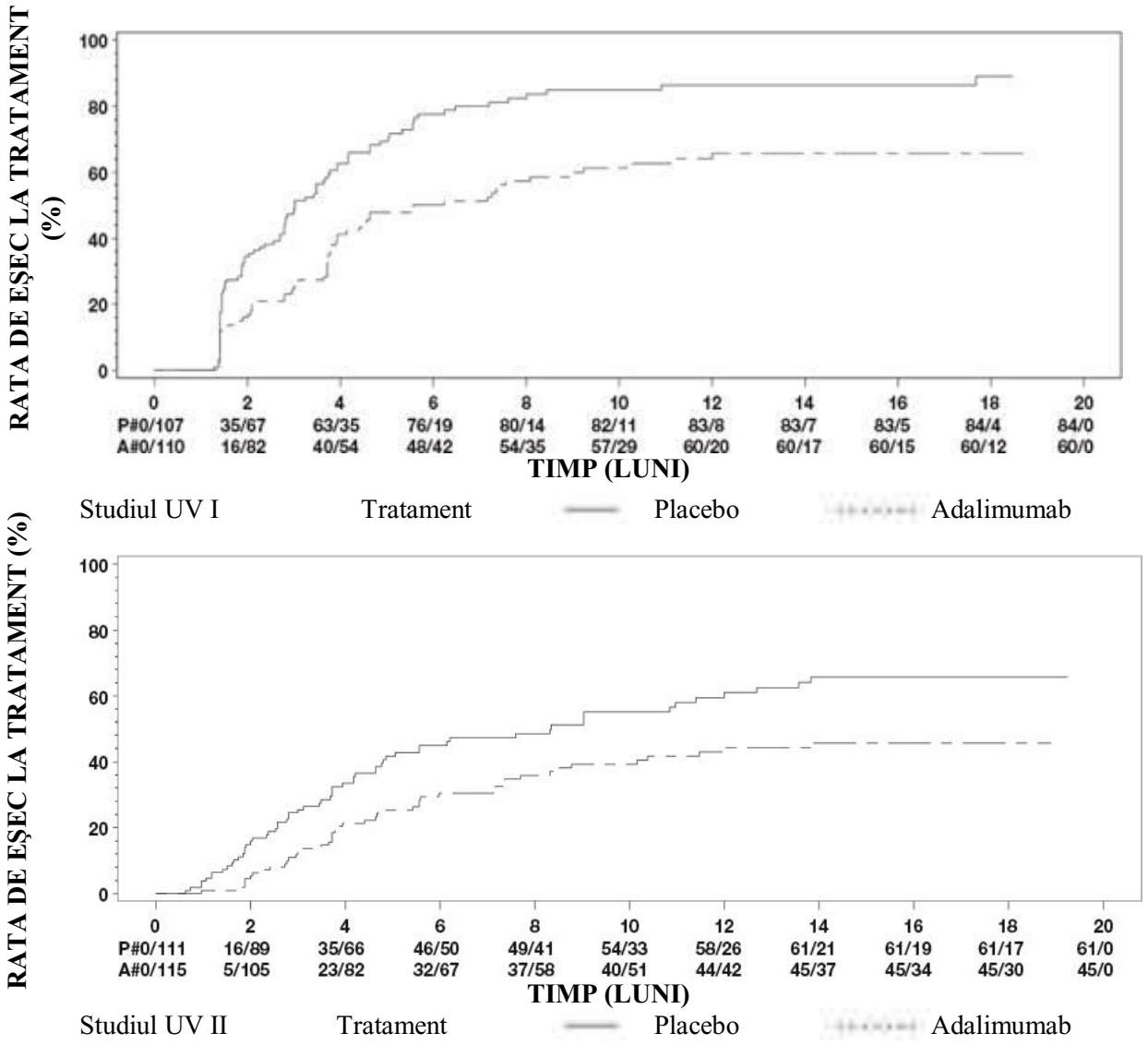
Notă: Eşecul la tratament în Săptămâna 6 sau după (Studiul UV I), sau în Săptămâna 2 sau după (Studiul UV II), a fost înregistrat ca eveniment. Întreruperile tratamentului din alte cauze în afară de eşec la tratament au fost înregistrate la momentul întreruperii tratamentului.

[a] SR pentru adalimumab comparativ cu placebo al scăderii proporţionale a riscului având ca factor tratamentul

[b] Valoare *p* din testul de tip log rank.

[c] NE = nu pot fi estimate. Mai puțin de jumătate din subiecții cu risc au avut un eveniment.

Figura 1: Curbele Kaplan-Meier sumarizând timpul până la eșec la tratament în Săptămâna 6 sau după (Studiul UV A) sau în Săptămâna 2 sau după (Studiul UV II)



Notă: P# = Placebo (Număr al Evenimentelor/Număr la Risc); A# = HUMIRA (Număr al Evenimentelor/Număr la Risc).

În Studiul UV I s-au observat, pentru fiecare componentă a eșecului la tratament, diferențe semnificative statistic în favoarea adalimumab comparativ cu placebo. În Studiul UV II, s-au observat diferențe semnificative statistic doar pentru acuitatea vizuală, dar celelalte componente au fost din punct de vedere numeric în favoarea adalimumab.

Din cei 424 subiecți incluși în extensia ne-controlată pe termen lung a Studiilor UV I și UV II, 60 subiecți au fost considerați neeligibili (de exemplu din cauza deviațiilor sau din cauza complicațiilor secundare retinopatiei diabetice, din cauza intervenției chirurgicale asupra cataractei sau vitrectomiei) și au fost excluși din analiza primară privind eficacitatea. Din cei 364 de pacienți rămași, 269 (74%) pacienți evaluabili au atins 78 săptămâni de tratament deschis cu adalimumab. Pe baza evaluării datelor observate, 216 (80,3%) au fost în stare de repaus al bolii (fără leziuni inflamatorii active, gradul celulelor CA ≤ 0,5 +, gradul HV ≤ 0,5 +) utilizând concomitent corticosteroizi în doze ≤ 7,5 mg pe zi iar 178 (66,2%) au fost în stare de repaus fără utilizare de corticosteroizi. În săptămâna 78, BCVA a fost fie îmbunătățită, fie menținută (deteriorarea <5 litere) la 88,6% din ochi. Datele după Săptămâna 78 au fost în general în concordanță cu aceste rezultate, dar numărul de subiecți înrolați a scăzut după această dată. În general, între pacienții care au întrerupt studiul, 18% au întrerupt

tratamentul din cauza evenimentelor adverse şi 8% din cauza răspunsului insuficient la tratamentul cu adalimumab.

Calitatea vieţii

Rezultatele raportate de către pacienţi cu privire la funcţia vizuală au fost măsurate, în ambele studii clinice, folosindu-se chestionarul NEI VFQ-25. În Studiul UV I, majoritatea subscorurilor au fost în favoarea Humira din punct de vedere numeric, cu diferenţe medii semnificative statistic pentru acuitatea vizuală în general, durerea oculară, vederea de aproape, sănătatea mintală şi scorul total şi, în Studiul UV II, pentru acuitatea vizuală în general şi sănătatea mintală. În Studiul UV I, efectele legate de acuitatea vizuală nu au fost în favoarea Humira din punct de vedere numeric pentru vederea cromatică şi, în Studiul UV II, pentru vederea cromatică, vedere periferică şi vederea de aproape.

Imunogenitate

Formarea anticorpilor anti-adalimumab este asociată cu creşterea clearance-ului şi reducerea eficacităţii adalimumabului. Aparent nu există o legătură între prezenţa anticorpilor anti-adalimumab şi apariţia evenimentelor adverse.

La pacienţii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară cu vârsta de 4 ani până la 17 ani, au fost identificaţi anticorpi anti-adalimumab la 15,8% (27/171) dintre pacienţii trataţi cu adalimumab. În cazul pacienţilor cărora nu li s-a administrat concomitent metotrexat, incidenţa a fost de 25,6% (22/86), faţă de 5,9% (5/85) atunci când adalimumab a fost utilizat ca medicaţie suplimentară metotrexatului. La pacienții cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară cu vârsta de 2 ani până la < 4 ani sau cu vârsta de 4 ani și peste și cu greutatea <15 kg, anticorpii anti-adalimumab au fost identificați la 7% (1/15) dintre pacienți și un pacient a primit concomitent metotrexat.

La pacienţii cu artrită asociată entezitei, anticorpi anti-adalimumab au fost identificaţi la 10,9% (5/46) dintre pacienţii care au utilizat tratament cu adalimumab. În cazul pacienţilor cărora nu li s-a administrat concomitent metotrexat, incidenţa a fost de 13,6% (3/22), faţă de 8,3% (2/24) atunci când adalimumab a fost utilizat ca medicaţie suplimentară metotrexatului.

Pacienţii din Studiile I, II şi III privind poliartrita reumatoidă au fost testaţi repetat, în perioada cuprinsă între luna 6 şi luna 12, în vederea depistării apariţiei anticorpilor anti-adalimumab. În studiile pivot, au fost identificaţi anticorpi anti-adalimumab la 5,5% (58/1053) dintre pacienţii trataţi cu adalimumab, faţă de 0,5% (2/370) cărora li se administra placebo. În cazul pacienţilor cărora nu li s-a administrat concomitent metotrexat, incidenţa a fost de 12,4%, faţă de 0,6% atunci când adalimumab a fost utilizat ca medicaţie suplimentară metotrexatului.

La pacienții copii și adolescenți cu psoriazis, anticorpi anti-adalimumab au fost identificați la 5/38 subiecți (13%) cărora li s-a administrat 0,8 mg/kg adalimumab în monoterapie.

La pacienții adulți cu psoriazis, anticorpi anti-adalimumab au fost identificați la 77/920 subiecți (8,4%) cărora li s-a administrat adalimumab în monoterapie.

La pacienţii adulţi cu placarde psoriazice care au urmat tratament de lungă durată cu adalimumab administrat în monoterapie şi care au participat la studiul privind întreruperea şi reluarea tratamentului, incidenţa anticorpilor anti-adalimumab după reluarea tratamentului (11 din 482 subiecţi, 2,3%) a fost similară cu incidenţa anticorpilor observată înainte de întreruperea tratamentului (11 din 590 subiecţi, 1,9%).

La pacienţii copii şi adolescenţi cu boală Crohn activă, forma moderată până la severă, incidenţa apariţiei anticorpilor anti-adalimumab la pacienţii cărora li s-a administrat adalimumab a fost de 3,3%.

La pacienții cu boală Crohn, s-au identificat anticorpi anti-adalimumab la 7/269 subiecți (2,6%).

La pacienţii adulţi cu uveită non-fecţioasă, anticorpii anti-adalimumab au fost identificaţi la 4,8% (12/249) dintre pacienţii cărora li s-a administrat adalimumab.

Deoarece analiza imunogenităţii este specifică medicamentului, comparaţia ratelor apariţiei anticorpilor cu cele pentru celelalte medicamente nu este relevantă.

Copii şi adolescenţi

Artrită juvenilă idiopatică (AJI)

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară (AJIp)

Siguranţa şi eficacitatea Humira la copii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară activă sau în curs, care au avut o varietate de debut a AJI (cel mai frecvent poliartrită cu factor reumatoid negativ sau pozitiv şi oligoartrită extinsă) au fost evaluate în două studii (AJIp I şi II).

AJIp I

Au fost studiate siguranţa şi eficacitatea administrării Humira într-un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb, grup paralel la 171 copii (cu vârsta 4-17 ani) cu AJI forma poliarticulară. În faza de preincludere deschisă (OL LI) pacienţii au fost împărţiţi în două grupuri, grupul care a primit tratament cu MTX (metotrexat) şi grupul fără tratament concomitent cu MTX. Pacienţii din grupul fără tratament concomitent cu MTX, fie nu primiseră anterior MTX, fie au întrerupt tratamentul cu MTX cu cel puţin două săptămâni anterior administrării medicamentului de studiu. Pacienţii au primit doza nemodificată de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) şi/sau prednison (≤0,2 mg/kg/zi sau maxim 10 mg/zi). În faza OL LI, toţi pacienţii au primit Humira 24 mg/m^2 până la doza maximă de 40 mg, la două săptămâni timp, de 16 săptămâni. Clasificarea pacienţilor în funcţie de vârstă, doza minimă, mediană şi maximă administrată în timpul fazei OL LI este prezentată în Tabelul 17.

Tabelul 17
Clasificarea pacienţilor în funcţie de vârstă şi doza de adalimumab primită în timpul fazei OL LI

Grup de vârstă	**Număr de pacienţi la faza iniţială n (%)**	**Doza minimă, mediană şi maximă**
4 până la7 ani	31 (18,1)	10, 20 şi 25 mg
8 până la12 ani	71 (41,5)	20, 25 şi 40 mg
13 până la17 ani	69 (40,4)	25, 40 şi 40 mg

Pacienţii au avut răspuns ACR 30 pediatric în Săptămâna 16 au îndeplinit condiţiile să fie randomizaţi în faza dublu orb (DO) şi au primit fie Humira 24 mg/m^2 până la doza maximă de 40 mg fie placebo, o dată la două săptămâni, timp de 32 săptămâni suplimentare, sau până la reactivarea bolii. Criteriile care definesc reactivarea bolii sunt înrăutăţirea cu ≥30% de la faza iniţială a ≥3 din 6 criterii ale scorului ACR pediatric, ≥2 articulaţii active şi o îmbunătăţire cu > 30% a cel mult 1 din 6 criterii. După 32 săptămâni sau după reactivarea bolii, pacienţii au îndeplinit condiţiile să fie înrolaţi în faza deschisă prelungită.

Tabelul 18
Răspuns ACR 30 pediatric în studiul AJI

Stadiu	MTX		Fără MTX	
Fază				
OL-LI 16 săptămâni				
Răspuns ACR 30 pediatric (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Rezultatele eficacităţii				
Dublu orb 32 săptămâni	Humira/MTX (N=38)	Placebo/MTX (N=37)	Humira (N=30)	Placebo (N=28)
Reactivarea bolii la sfârşitul celor 32 săptămâni[a] (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37)[b]	43,3% (13/30)	71,4% (20/28)[c]
Timp median până la reactivarea bolii	>32 săptămâni	20 săptămâni	>32 săptămâni	14 săptămâni

[a]Răspuns ACR 30/50/70 pediatric în Săptămâna 48 semnificativ mai mare faţă de cel al pacienţilor din grupul placebo.
[b] p = 0,015
[c] p = 0,031

Printre pacienţii care au răspuns în săptămâna 16 (n=144), răspunsul ACR 30/50/70/90 pediatric s-a menţinut până la şase ani, în faza deschisă, la pacienţii care au primit Humira pe parcursul studiului. În total 19 subiecţi, dintre care 11 din grupul de vârstă între 4 şi 12 ani la momentul iniţierii şi 8 din grupul de vârstă între 13 şi 17 ani la momentul iniţierii, au fost trataţi o perioadă de 6 ani sau mai mult.

În general, răspunsurile au fost mai bune şi doar la câţiva pacienţi au apărut anticorpii atunci când au utilizat tratament asociat Humira cu MTX, în comparaţie cu Humira în monoterapie. Luând în considerare aceste rezultate, se recomandă utilizarea Humira în asociere cu MTX şi utilizarea Humira în monoterapie la pacienţii pentru care utilizarea MTX nu este recomandată (vezi pct. 4.2).

AIJp II

Siguranţa şi eficacitatea Humira au fost evaluate într-un studiu multicentric deschis la 32 copii (cu vârsta între 2 şi < 4 ani, sau cu vârsta de 4 ani şi peste şi cu greutatea < 15 kg) cu AJI forma poliarticulară activă moderată până la severă. Pacienţilor li s-a administrat Humira 24 mg/m^2 suprafaţă corporală (SC) până la maxim 20 mg la două săptămâni ca doză unică, injecţie subcutanată timp de cel puţin 24 săptămâni. În timpul studiului majoritatea pacienţilor a utilizat concomitent metotrexat, s-a raportat că puţini au utilizat corticosteroizi sau AINS.

În Săptămâna 12 şi Săptămâna 24, răspunsul PedACR30 a fost 93,5% şi respectiv 90%, utilizând datele observate. Procentul pacienţilor cu PedACR50/70/90 în Săptămâna 12 şi Săptămâna 24 a fost 90,3%/61,3%/38,7% şi respectiv 83,3%/73,3%/36,7%. Printre cei care au răspuns (ACR pediatric 30) în Săptămâna 24 (n = 27 din 30 de pacienți), în faza extinsă deschisă, la pacienții cărora li s-a administrat Humira în toată această perioadă de timp, răspunsurile ACR 30 pediatric s-au menținut timp de până la 60 de săptămâni. În general, 20 pacienţi au fost tratați timp de 60 săptămâni sau mai mult.

Artrită asociată entezitei

Siguranţa şi eficacitatea Humira au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb la 46 pacienţi copii (cu vârsta de 6 ani până la 17 ani) cu artrită asociată entezitei moderată. Pacienţii au fost randomizaţi să li se administreze o dată la două săptămâni timp de 12 săptămâni, fie Humira 24 mg/m^2 suprafaţă corporală (SC) până la maxim 40 mg, fie placebo. Perioada dublu-orb a fost urmată de o perioadă deschisă timp în care pacienţii au utilizat Humira 24 mg/m^2 suprafaţă corporală (SC) până la maxim 40 mg o dată la două săptămâni timp de încă 192 săptămâni. Criteriul final principal a fost cât s-a modificat procentual de la Faza inițială până în Săptămâna 12 în ceea ce

priveşte numărul articulaţiilor active cu artrită (edem nu din cauza deformării sau a articulaţiilor care au pierdut mobilitatea plus şi/sau sensibilitate) care a fost realizat cu o scădere medie de -62,6% (modificare mediană procentuală -88,9%) la grupul care a utilizat Humira comparativ cu -11,6 (modificare mediană procentuală -50%) la pacienţii care au primit placebo. Îmbunătăţirea în ceea ce priveşte numărul de articulaţii active cu artrită s-a menţinut pe întreaga perioadă deschisă până în Săptămâna 156 pentru 26 din 31 pacienți (84%) din grupul Humira care au rămas în studiu. Deşi nu este semnificativ statistic, majoritatea pacienţilor au demonstrat o îmbunătăţire clinică a criterii finale secundare cum sunt numărul de localizări a entezitei, numărul de articulaţii atribuite, numărul articulaţiilor umflate, răspuns PedACR 50 şi răspuns PedACR 70.

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

Eficacitatea Humira a fost evaluată într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat la 114 pacienți copii și adolescenți cu vârsta începând de la 4 ani, cu psoriazis în plăci cronic, sever (definit printr-un Scor de evaluare globală a medicului (PGA) ≥ 4 sau > 20% interesare a suprafeţei corporale (BSA) sau > 10% interesare BSA cu leziuni foarte groase, sau Indicele de severitate şi extindere a psoriazisului (PASI) ≥ 20, sau PASI ≥ 10 cu interesare facială, genitală sau palmară/plantară relevantă clinic) care nu au răspuns corespunzător la tratament topic și helioterapie sau fototerapie.

Pacienților li s-a administrat Humira 0,8 mg/kg o dată la două săptămâni (până la 40 mg), 0,4 mg/kg o dată la două săptămâni (până la 20 mg), sau metotrexat 0,1 – 0,4 mg/kg săptămânal (până la 25 mg). În Săptămâna16, mai mulți pacienți randomizați la Humira 0,8 mg/kg au avut răspuns pozitiv de eficacitate (de exemplu PASI 75) decât cei randomizați la 0,4 mg/kg o dată la două săptămâni sau metotrexat.

Tabelul 19: Rezultatele de eficacitate la 16 săptămâni pentru psoriazis în plăci la copii şi adolescenți

	MTX[a] N=37	Humira 0,8 mg/kg o dată la două săptămâni N=38
PASI 75[b]	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: Normal/minim[c]	15 (40,5%)	23 (60,5%)
[a] MTX = metotrexat [b] P=0,027, Humira 0,8 mg/kg comparativ cu MTX [c] P=0,083, Humira 0,8 mg/kg comparativ cu MTX		

Pacienții care au obținut PASI 75 și PGA normal sau minim au întrerupt tratamentul timp de până la 36 săptămâni și au fost monitorizați pentru pierderea controlului asupra bolii (de exemplu o agravare a PGA cu cel puțin 2 grade). Pacienții au primit apoi tratament cu adalimumab 0,8 mg/kg o dată la două săptămâni pentru încă 16 săptămâni și ratele de răspuns observate în timpul reluării tratamentului au fost similare cu cele din perioada dublu-orb anterioară: răspuns PASI 75 de 78,9% (15 din 19 subiecți) și PGA normal sau minim de 52,6% (10 din 19 subiecți).

În perioada deschisă a studiului, răspunsurile PASI 75 și PGA normal sau minim au fost menținute timp de până la încă 52 săptămâni fără noi semnale privind siguranţa.

Boală Crohn la copii şi adolescenţi

Humira a fost evaluat într-un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb conceput pentru a evalua eficacitatea şi siguranţa tratamentului de inducţie şi de întreţinere cu doze în funcţie de greutatea corporală (<40 kg sau ≥ 40 kg) la 192 copii şi adolescenţi cu vârste cuprinse între 6 şi 17 ani (inclusiv), cu boală Crohn moderată până la severă (BC), definită ca Index de Activitate a Bolii Crohn la copii (IABC) scor >30. Trebuie ca pacienţii să nu fi răspuns la tratamentul convenţional (inclusiv un corticosteroid şi/sau un imunomodulator) pentru BC. Pacienţii trebuie să fi pierdut anterior răspunsul sau să aibă intoleranţă la infliximab.

Toţi pacienţii au primit tratament de inducţie deschis, cu o doză în funcţie de greutatea lor corporală iniţială: 160 mg în Săptămâna 0 şi 80 mg în Săptămâna 2 pentru pacienţii ≥ 40 kg şi 80 mg şi 40 mg, respectiv, pentru pacienţii <40 kg.

În Săptămâna 4, pacienţii au fost randomizaţi 1:1 în funcţie de greutatea corporală la timp respectiv pentru a stabili doza redusă sau doza standard de întreţinere cum sunt prezentate în Tabelul 20.

Tabelul 20
Tratament de întreţinere

Greutatea pacientului	Doză redusă	Doză standard
< 40 kg	10 mg la două săptămâni	20 mg la două săptămâni
≥ 40 kg	20 mg la două săptămâni	40 mg la două săptămâni

Rezultatele eficacităţii

Criteriul principal final de evaluare a fost remisia clinică în săptămâna 26, definită ca scorul IABC≤10.

Remisia clinică şi răspunsul clinic (definit ca reducere a scorului IABC cu cel puţin 15 puncte faţă de valoarea iniţială) sunt prezentate în Tabelul 21. Rata de întrerupere a corticosteroizilor sau a medicamentelor imunomodulatoare sunt prezentate în Tabelul 22.

Tabelul 21
Studiu BC la copii
Remisie clinică şi Răspuns IABC

	Doză standard 40/20 mg la două săptămâni N = 93	Doză redusă 20/10 mg la două săptămâni N = 95	Valoare p*
Săptămâna 26			
Remisie clinică	38,7%	28,4%	0,075
Răspuns clinic	59,1%	48,4%	0,073
Săptămâna 52			
Remisie clinică	33,3%	23,2%	0,100
Răspuns clinic	41,9%	28,4%	0,038
* valoare p pentru Doza standard de comparaţie *versus* Doza redusă.			

Tabelul 22
Studiu BC la copii
Întreruperea corticosteroizilor sau a medicamentelor imunomodulatoare şi remisia fistulei

	Doza standard 40/20 mg la două săptămâni	Doză redusă 20/10 mg la două săptămâni	Valoare p[1]
Întreruperea corticosteroizilor	**N= 33**	**N=38**	
Săptămâna 26	84,8%	65,8%	0,066
Săptămâna 52	69,7%	60,5%	0,420
Întreruperea medicamentelor imunomodulatoare[2]	**N=60**	**N=57**	
Săptămâna 52	30,0%	29,8%	0,983
Remisia fistulei[3]	**N=15**	**N=21**	
Săptămâna 26	46,7%	38,1%	0,608
Săptămâna 52	40%	23,8%	0,303

[1] valoarea p pentru doza standard de comparaţie *versus* doza redusă.
[2] Tratamentul cu medicamente imunosupresante trebuie întrerupt în sau după Săptămâna 26, numai la recomandarea investigatorului dacă pacientul a întrunit criteriile de răspuns clinic.
[3] definit ca închidere a tuturor fistulelor care au fost drenate la momentul iniţial la cel puţin 2 vizite consecutive post-iniţiale

Creşteri semnificative statistic (ameliorare) faţă de valorile iniţiale în Săptămâna 26 şi 52 în Indicele de Masa Corporală şi viteza de creştere în înălţime au fost observate la ambele grupuri de tratament.

Ameliorări statistice şi clinice semnificative faţă de valorile iniţiale au fost de asemenea observate în ambele grupuri de tratament pentru parametri de calitate a vieţii (inclusiv IMPACT III).

O sută de pacienţi (n=100) din studiul BC la copii şi adolescenţi au continuat într-un studiu deschis de extensie pe termen lung. După 5 ani de tratament cu adalimumab, 74,0% (37/50) din 50 pacienţi rămaşi în studiu au continuat să fie în remisie clinică şi 92,0% (46/50) din pacienţi au continuat să aibă un răspuns clinic conform IABC.

Uveită la copii

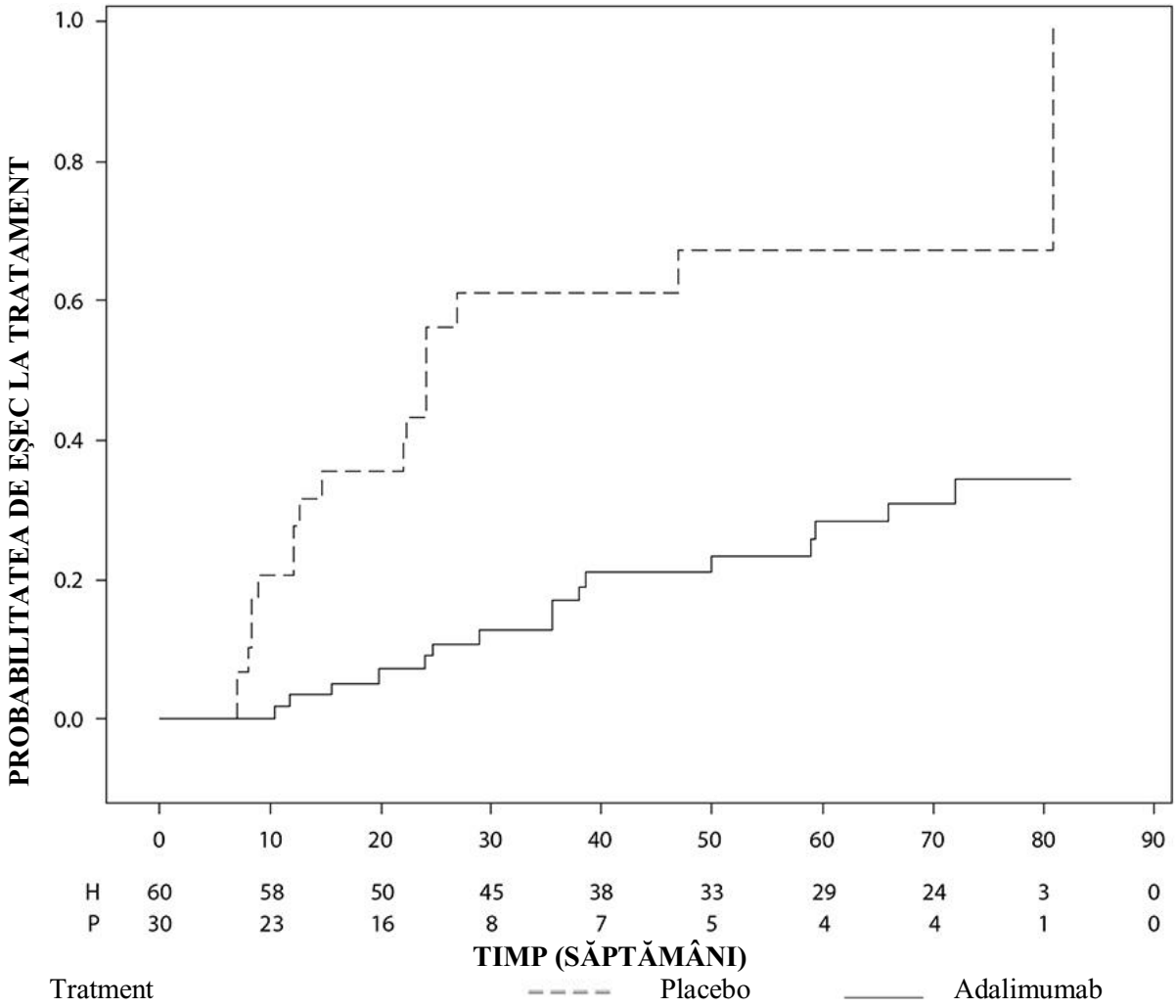
Siguranța și eficacitatea Humira au fost evaluate într-un studiu controlat, dublu orb, randomizat, la 90 pacienți copii cu vârsta de la 2 până la < 18 ani cu AJI activă asociată cu uveită anterioară noninfecțioasă care nu au răspuns la tratamentul cu metotrexat timp de cel puțin 12 săptămâni. Pacienții au primit fie placebo, fie adalimumab 20 mg (dacă aveau < 30 kg) sau adalimumab 40 mg (dacă aveau ≥ 30 kg) la două săptămâni asociat cu doza lor inițială de metotrexat.

Obiectivul primar a fost "timpul până la apariția eșecului la tratament". Criteriile care au caracterizat eșecul la tratament au fost agravarea sau non-ameliorarea susținută a inflamației oculare, ameliorarea parțială cu dezvoltarea comorbidităților oculare susținute sau agravarea comorbidităților oculare, utilizarea neautorizată a medicamentelor concomitente și oprirea tratamentului pe o perioadă lungă de timp.

Răspuns clinic

Adalimumab a întârziat semnificativ timpul până la apariția eșecului la tratament comparativ cu placebo (vezi figura 1, p <0,0001 din testul de tip log rank). Timpul median până la apariția eșecului la tratament a fost de 24,1 săptămâni pentru subiecții tratați cu placebo, în timp ce la subiecții tratați cu adalimumab, timpul median până la apariția eșecului la tratament nu a putut fi estimat deoarece mai puțin de jumătate dintre acești subiecți au prezentat eșec de tratament. Adalimumab a scăzut semnificativ riscul de eșec la tratament cu 75% față de placebo, după cum este demonstrat de rata de risc (SR = 0,25 [IÎ 95%: 0,12; 0,49]).

Figura 2: Curbele Kaplan-Meier sumarizând timpul până la eșec la tratament în studiul privind uveita la copii



Notă: P = Placebo (Număr la risc); H = HUMIRA (Număr la risc).

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Absorbţie şi distribuţie

După administrarea subcutanată a 24 mg/m^2 (doza maximă de 40 mg) la două săptămâni la pacienţii cu artrită juvenilă idiopatică (AJI) forma poliarticulară care aveau vârsta între 4 şi 17 ani, media concentraţiilor serice ale adalimumabului, la starea de echilibru, (valori măsurate din săptămâna 20 până în săptămâna 48) a fost de 5,6±5,6 µg/ml (CV 102%) în cazul în care s-a utilizat adalimumab fără metotrexat şi de 10,9±5,2 µg/ml (CV 47,7%) în cazul utilizării concomitente a metotrexatului.

La pacienţii cu AJI forma poliarticulară care aveau vârsta între 2 şi 4 ani sau cu vârsta de 4 ani şi peste şi cu greutatea <15 kg doza de adalimumab 24 mg/m^2, concentraţiile plasmatice medii la starea de echilibru a adalimumab au fost de 6 ± 6,1 µg/ml (101% VC) în cazul în care adalimumab a fost administrat fără metotrexat şi de 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2% VC) în cazul în care s-a utilizat concomitent metotrexat.

După administrarea a 24 mg/m^2 (maxim 40 mg) subcutanat o dată la două săptămâni la pacienţii cu artrită asociată entezitei care aveau vârsta de 6 ani până la 17 ani, concentraţiile serice medii la starea de echilibru ale adalimumab (valori măsurate în Săptămâna 24) au fost de 8,8 ± 6,6 µg/ml atunci când adalimumab s-a administrat fără metotrexat şi de 11,8 ± 4,3 µg/ml atunci când s-a administrat concomitent cu metotrexat.

După administrarea subcutanată a 0,8 mg/kg (maxim 40 mg) o dată la două săptămâni la copii şi adolescenţi cu psoriazis în plăci cronic, media ± DS la starea de echilibru a concentrației minime de adalimumab a fost de aproximativ 7,4 ± 5,8 µg/ml (79% CV).

La pacienţii copii şi adolescenţi cu boală Crohn moderată până la severă, doza de inducţie de tip deschis de adalimumab a fost de 160/80 mg sau 80/40 mg în săptămânile 0 şi respectiv 2, în funcţie de greutatea corporală cu limita de 40 kg. În Săptămâna 4, pacienţii au fost randomizaţi 1:1 în grupuri de tratament de întreținere în funcţie de greutatea corporală, fie la doza standard (40/20 mg la două săptămâni) fie la doza redusă (20/10 mg la două săptămâni). Media (± DS) concentraţiilor serice minime de adalimumab atinse în săptămâna 4 a fost 15,7 ± 6,6 µg/ml pentru pacienţii cu greutatea ≥ 40 kg (160/80 mg) şi 10,6 ± 6,1 µg/ml pentru pacienţii cu greutatea <40 kg (80/40 mg).

Pentru pacienţii care au menţinut tratamentul randomizat, media (± DS) concentraţiilor minime de adalimumab în săptămâna 52 a fost 9,5 ± 5,6 µg/ml pentru grupul cu doză standard şi 3,5 ± 2,2 µg/ml pentru grupul cu doză redusă. Concentraţiile medii minime au fost menţinute la pacienţii care au continuat să primească tratament cu adalimumab o dată la două săptămâni timp de 52 săptămâni. Pentru pacienţii care au crescut doza de la o dată la două săptămâni la doza săptămânală, media (± DS) concentraţiilor serice ale adalimumab în săptămâna 52 au fost 15,3 ± 11,4 µg/ml (40/20 mg, săptămânal) şi de 6,7 ± 3,5 µg/ml (20/10 mg, săptămânal).

Expunerea la adalimumab a pacienților copii şi adolescenţi cu uveită a fost stabilită cu ajutorul modelării şi simulării farmacocinetice populaționale pe baza indicatorilor farmacocinetici la pacienți pediatrici în alte indicații (psoriazis la copii, artrită juvenilă idiopatică, boală Crohn la copii și artrită asociată entezitei). Nu sunt disponibile date clinice privind expunerea în cazul utilizării unei doze de încărcare la copii cu vârsta < 6 ani. Datele anticipate privind expunerile indică faptul că, în absența metotrexatului, doza de încărcare poate duce la o creștere inițială a expunerii sistemice.

Relaţia expunere-răspuns la copii şi adolescenţi
Pe baza datelor din studiile clinice efectuate la pacienții cu AJI (AJIp și AAE), s-a stabilit o relație expunere-răspuns între concentrațiile plasmatice și răspunsul ACR 50 pediatric. Concentrația plasmatică aparentă a adalimumab care determină jumătate din probabilitatea maximă din răspuns ACR 50 pediatric (EC50) a fost de 3 µg/ml (IÎ 95%: 1- 6 µg/ml).

Relația expunere-răspuns între concentrația de adalimumab și eficacitate la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis în plăci cronic sever a fost stabilită pentru PASI 75 și respectiv PGA normal sau minim. PASI 75 și PGA normal sau minim au crescut cu creșterea concentrației de adalimumab, ambele cu o EC50 aparentă similară de aproximativ 4,5 µg/ml (IÎ 95% 0,4-47,6 și respectiv 1,9-10,5).

Adulţi

După administrarea subcutanată a unei doze unice de 40 mg, absorbţia şi distribuţia adalimumab a fost lentă, cu atingerea concentraţiilor plasmatice maxime după aproximativ 5 zile de la administrare. Biodisponibilitatea absolută medie a adalimumab estimată din trei studii în urma administrării unei doze unice subcutanate de 40 mg, a fost de 64%. După administrarea de doze unice intravenoase variind între 0,25 şi 10 mg/kg, concentraţiile au fost proporţionale cu doza. După doze de 0,5 mg/kg (~40 mg), clearance-ul a variat între 11 şi 15 ml/oră, volumul de distribuţie (V_{ss}) a variat între 5 şi 6 litri, iar timpul de înjumătăţire mediu de fază terminală a fost de aproximativ două săptămâni. Concentraţiile de adalimumab din lichidul sinovial la mai mulţi pacienţi cu poliartrită reumatoidă a variat între 31-96% din concentraţiile plasmatice.

După administrarea subcutanată a 40 mg adalimumab la două săptămâni la pacienţii adulţi cu poliartrită reumatoidă (PR), media concentraţiilor înainte de următoarea doză, la starea de echilibru, a fost de aproximativ 5 μg/ml (fără administrarea concomitentă de metotrexat) şi respectiv de 8 până la 9 μg/ml (cu administrarea concomitentă de metotrexat). Concentraţiile plasmatice înainte de următoarea doză de adalimumab la starea de echilibru au crescut aproape proporţional cu doza, după administrarea subcutanată a 20, 40 şi 80 mg la două săptămâni şi săptămânal.

La pacienții adulți cu psoriazis, media la starea de echilibru a concentrației minime a fost de 5 μg/ml în timpul tratamentului cu adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni în monoterapie.

La pacienţii cu boala Crohn, se ating concentraţii plasmatice de adalimumab înaintea următoarei doze de aproximativ 5,5 μg/ml în timpul perioadei de iniţiere la doza de încărcare Humira 80 mg în Săptămâna 0 urmată de Humira 40 mg în Săptămâna 2. La doza de încărcare Humira 160 mg în Săptămâna 0 urmată de Humira 80 mg în Săptămâna 2, se ating concentraţii plasmatice de adalimumab înaintea următoarei doze de aproximativ 12 μg/ml în timpul perioadei de iniţiere. S-a observat la pacienţii cu boală Crohn care au primit o doză de întreţinere Humira 40 mg la două săptămâni, o medie a concentraţiilor înainte de următoarea doză, la starea de echilibru, de aproximativ 7 μg/ml.

La pacienţii adulți cu uveită, o doză de încărcare de adalimumab 80 mg în Săptămâna 0 urmată de adalimumab 40 mg la două săptămâni în Săptămâna 1, a avut ca rezultat concentraţii minime la starea de echilibru de aproximativ 8 până la 10 μg/ml.

Modelarea şi simularea farmacocinetică şi farmacocinetică/farmacodinamică a populației au anticipat expunerea şi eficacitatea adalimumabului ca fiind comparabile la pacienții trataţi cu 80 mg la două săptămâni atunci când s-a comparat cu administrarea a 40 mg în fiecare săptămână (inclusiv pacienți adulți cu PR, HS, CU, BC sau Ps, şi pacienți copii și adolescenți cu greutatea ≥ 40 kg cu BC).

Eliminare

Analizele farmacocinetice populaţionale cu date de la peste 1300 pacienţi au dezvăluit o tendinţă către un clearance aparent mai mare al adalimumab odată cu creşterea greutăţii corporale. După ajustarea dozei în funcţie de diferenţele de greutate, sex şi vârstă au părut să aibă un efect minim asupra clearance-ului de adalimumab. Nivelurile concentraţiilor plasmatice de adalimumab liber (nelegat de anticorpii anti-adalimumab, AAA) s-a constatat a fi mai mici la pacienţii cu AAA măsurabili.

Insuficienţă hepatică sau renală

Humira nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică sau renală.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Datele non-clinice din studii de toxicitate după doză unică, de toxicitate după doze repetate şi de genotoxicitate, nu au evidenţiat nici un risc special la om.

Un studiu de toxicitate asupra dezvoltării embrio-fetale/evoluţiei perinatale a fost efectuat la maimuţe cynomolgus cu doze de 0, 30 şi 100 mg/kg (9-17 maimuțe/grup) şi nu a evidenţiat leziuni ale feţilor datorate administrării adalimumab. Nici studiile de carcinogenicitate şi nici o evaluare standard a fertilităţii şi a toxicităţii postnatale nu au fost efectuate cu adalimumab din cauza lipsei unor modele corespunzătoare pentru un anticorp cu reactivitate încrucişată limitată pentru TNF-ul rozătoarelor şi din cauza prezenţei unor anticorpi neutralizanţi la rozătoare.

6. PROPRIETĂTI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Manitol
Polisorbat 80
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilităţi

În absenţa studiilor privind compatibilitatea, acest produs medicamentos nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C–8°C). A nu se congela. A se păstra seringa preumplută în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

Seringa preumplută Humira se poate păstra la temperaturi de până la maxim 25°C pentru o perioadă de până la14 zile. Seringa trebuie protejată de lumină şi aruncată dacă nu se utilizează în perioada de 14 zile.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Humira 20 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută de unică folosinţă (sticlă de tip I) cu un piston (din cauciuc bromobutilic) şi un ac cu un capac pentru ac (elastomer termoplastic).

Cutie cu:
- Un blister ce conține 2 seringi preumplute (0,2 ml soluție sterilă), fiecare cu 1 tampon cu alcool.

6.6 Precauţii speciale privind eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

8. NUMĂRUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/03/256/022

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: 08 Septembrie 2003
Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: 08 Septembrie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Humira 40 mg/0,80 ml soluţie injectabilă

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon de 0,8 ml conţine adalimumab 40 mg.

Adalimumab este un anticorp monoclonal uman recombinant produs pe celulele ovariene de hamster chinezesc.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluţie injectabilă. (injecție)

Soluţie incoloră, limpede.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Artrită juvenilă idiopatică

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară

Humira în asociere cu metotrexat este indicat în tratamentul artritei juvenile idiopatice forma poliarticulară, la pacienţi cu vârsta de 2 ani şi peste, atunci când răspunsul la unul sau mai multe medicamente anti-reumatice modificatoare de boală (MARMB) a fost inadecvat. Humira poate fi administrat în monoterapie în caz de intoleranţă la metotrexat sau atunci când tratamentul continuu cu metotrexat este inadecvat (vezi pct. 5.1 pentru eficacitatea în monoterapie). Nu a fost studiată utilizarea Humira la pacienți cu vârsta sub 2 ani.

Artrită asociată entezitei

Humira este indicat în tratamentul artritei asociată entezitei la pacienţi cu vârsta de 6 ani şi peste, care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convenţional sau care au intoleranţă la acest tratament (vezi pct. 5.1).

Psoriazis în plăci la copii şi adolescenţi

Humira este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârsta începând de la 4 ani care nu au răspuns corespunzător sau care nu au fost eligibili pentru tratamentul topic și fototerapii.

Hidradenită supurativă la adolescenți

Humira este indicat pentru tratamentul hidradenitei supurative (acnee inversă) active, moderată până la severă, la pacienţii adolescenți de la vârsta de 12 ani care nu au răspuns corespunzător la tratamentul sistemic convenţional pentru HS (vezi pct. 5.1 şi 5.2).

Boală Crohn la copii

Humira este indicat pentru tratamentul bolii Crohn active, forma moderată până la severă, la copii (de la vârsta de 6 ani) atunci când nu au răspuns la tratamentul convenţional, inclusiv la tratamentul nutriţional iniţial şi la medicamente corticosteroidiene şi/sau imunosupresoare, sau la pacienţii care au intoleranţă la aceste tratamente sau cărora le sunt contraindicate.

Colită ulcerativă la copii

Humira este indicat în tratamentul colitei ulcerative active, forma moderată până la severă, la pacienții copii și adolescenți (de la vârsta de 6 ani) care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convențional, inclusiv la corticosteroizi și/sau 6-mercaptopurină (6-MP) sau azatioprină (AZA), sau care au intoleranță la aceste tratamente sau cărora aceste tratamente le sunt contraindicate din motive medicale.

Uveită la copii

Humira este indicat pentru tratamentul uveitei anterioare non-infecțioase cronice la copii cu vârsta de la 2 ani care nu au avut un răspuns adecvat sau au intoleranță la tratamentul conventional, sau pentru care tratamentul convențional este inadecvat.

4.2 Doze şi mod de administrare

Tratamentul cu Humira trebuie iniţiat şi supravegheat de medici specialişti cu experienţă în diagnosticarea şi tratamentul afecţiunilor pentru care este indicat Humira. Înainte de iniţierea tratamentului cu Humira, medicii oftalmologi sunt sfătuiţi să se consulte cu un astfel de medic specialist cu experienţă în aceste cazuri (vezi pct. 4.4). Pacienţii trataţi cu Humira trebuie să primească un Card de avertizare al pacientului.

După instruirea corespunzătoare asupra tehnicii de injectare, pacienţii pot să-şi autoadministreze Humira dacă medicul lor consideră că acest lucru este adecvat şi dacă se asigură supravegherea medicală în funcţie de necesităţi.

În timpul tratamentului cu Humira, alte tratamente administrate concomitent (de exemplu, corticosteroizi și/sau medicamente imunomodulatoare) trebuie optimizate.

Doze

Copii şi adolescenţi

Artrită juvenilă idiopatică

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară de la vârsta de 2 ani

Doza de Humira recomandată pentru pacienţii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară cu vârsta de la 2 ani este se stabilește în funcție de greutate (Tabelul 1). Humira se administrează injectabil subcutanat la două săptămâni.

Tabelul 1. Doza de Humira la pacienţi cu Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară

Greutate pacient	Doza
10 kg până la < 30 kg	20 mg la două săptămâni
≥ 30 kg	40 mg la două săptămâni

Datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este obţinut, de regulă, în cursul a 12 săptămâni de tratament. Continuarea tratamentului trebuie reevaluată atent în cazul pacienţilor care nu răspund la tratament în timpul acestei perioade.

Pentru această indicaţie, nu există date relevante privind utilizarea Humira la pacienţi cu vârsta mai mică de 2 ani.

Humira poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Artrită asociată entezitei

Doza de Humira recomandată pentru pacienţii cu artrită asociată entezitei cu vârsta de la 6 ani se stabilește în funcție de greutate (Tabelul 2). Humira se administrează o dată la două săptămâni prin injecţie subcutanată.

Tabelul 2. Doza de Humira la pacienți cu artrită asociată entezitei

Greutate pacient	Doza
15 kg până la < 30 kg	20 mg la două săptămâni
≥ 30 kg	40 mg la două săptămâni

Humira nu a fost studiat la pacienţii cu artrită asociată entezitei cu vârsta mai mică de 6 ani.

Humira poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

Doza de Humira recomandată pentru pacienții cu psoriazis în plăci cu vârsta de la 4 ani până la 17 ani se stabilește în funcție de greutate (Tabelul 3). Humira se administrează prin injecţie subcutanată.

Tabelul 3. Doza de Humira la copii cu psoriazis în plăci

Greutate pacient	Doza
15 kg până la < 30 kg	Doza de inducție de 20 mg, urmată de doza de 20 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială
≥ 30 kg	Doza de inducție de 40 mg, urmată de doza de 40 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie atent evaluată la pacienţii care nu răspund la tratament în această perioadă.

Dacă este indicată reluarea tratamentului cu Humira, trebuie urmate recomandările de mai sus referitoare la doză și la durata tratamentului.

Siguranța Humira la pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci a fost evaluată pentru o perioadă medie de 13 luni.

Pentru această indicaţie, nu există date relevante privind utilizarea Humira la copii cu vârsta mai mică de 4 ani.

Humira poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Hidradenită supurativă la adolescenți (de la vârsta de 12 ani, cu greutatea de cel puțin 30 kg)

Nu s-au desfășurat studii clinice cu Humira la pacienții adolescenți cu HS.

Doza de Humira la acești pacienți a fost stabilită conform modelării și simulării farmacocinetice (vezi pct 5.2).

Doza de Humira recomandată este de 80 mg în săptămâna 0 urmată de 40 mg la două săptămâni începând cu săptămâna 1 prin injecție subcutanată.

La pacienții adolescenți care nu au răspuns corespunzător la Humira 40 mg la două săptămâni, se poate lua în considerare o creștere a dozei la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Dacă este necesar se poate continua tratamentul cu antibiotice în timpul tratamentului cu Humira. Se recomandă ca în timpul tratamentului cu Humira, pacienții să spele zilnic leziunile de HS cu un antiseptic local.

Continuarea tratamentului după 12 săptămâni trebuie reconsiderată atent la pacienții care nu au nicio ameliorare în timpul acestei perioade de timp.

Dacă este necesară întreruperea tratamentului cu Humira, acesta poate fi reluat ulterior, dacă este cazul.

Beneficiul și riscul continuării pe termen lung al tratamentului trebuie să fie evaluate periodic (vezi datele pentru adulți la pct 5.1).

Pentru copiii cu vârsta mai mică de 12 ani, utilizarea Humira nu este relevantă pentru această indicație.

Humira poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Boala Crohn la copii și adolescenți

Doza de Humira recomandată pentru pacienții cu boală Crohn cu vârsta de la 6 ani la 17 ani se stabilește în funcție de greutate (Tabelul 4). Humira se administrează prin injecție subcutanată.

Tabelul 4. Doza de Humira la copii cu boala Crohn

Greutate pacient	**Doza de inducție**	**Doza de menținere începând cu Săptămâna 4**
< 40 kg	• 40 mg în săptămâna 0 și 20 mg în săptămâna 2 În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, cu conștientizarea faptului că riscul de evenimente adverse poate fi mai mare atunci când se utilizează o doză mai mare de inducție, poate fi utilizată următoarea doză: • 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2	20 mg la două săptămâni
≥ 40 kg	• 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg săptămâna 2 În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, cu conștientizarea faptului că riscul de evenimente adverse poate fi mai mare atunci când se utilizează o doză mai mare de inducție, poate fi utilizată următoarea doză: • 160 mg în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2	40 mg la două săptămâni

Pacienții care nu au avut un răspuns adecvat, pot beneficia de creșterea dozei:
- < 40 kg: 20 mg săptămânal
- ≥ 40 kg: 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni

Continuarea tratamentului trebuie atent evaluată la pacienţii care nu răspund la tratament până în săptămâna 12.

Pentru această indicaţie, nu există date relevante privind utilizarea Humira la copii cu vârsta mai mică de 6 ani.

Humira poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Colita ulcerativă la copii și adolescenți

Doza de Humira recomandată pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani cu colită ulcerativă se stabilește în funcție de greutatea corporală (Tabelul 5). Humira se administrează prin injecție subcutanată.

Tabelul 5. Doza de Humira pentru pacienții copii și adolescenți cu colită ulcerativă

Greutatea pacientului	Doza de inducție	Doza de întreținere începând cu Săptămâna 4*
< 40 kg	• 80 mg în Săptămâna 0 (administrată sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) și • 40 mg în Săptămâna 2 (administrată sub formă de o injecție a 40 mg)	• 40 mg la două săptămâni
≥ 40 kg	• 160 mg în Săptămâna 0 (administrată sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau de două injecții a 40 mg pe zi timp de două zile consecutive) și • 80 mg în Săptămâna 2 (administrată sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi)	• 80 mg la două săptămâni

* Pacienții copii și adolescenți care împlinesc vârsta de 18 ani în timpul tratamentului cu Humira ar trebuie să continue cu doza de întreținere prescrisă.

Continuarea tratamentului peste 8 săptămâni trebuie evaluată cu atenție la pacienții care nu răspund la tratament în această perioadă.

Pentru această indicație, nu există date relevante privind utilizarea Humira la copii cu vârsta mai mică de 6 ani.

Humira poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Copii și adolescenți cu uveită

Doza de Humira recomandată pentru pacienţii copii cu uveită cu vârsta de la 2 ani se stabileşte în funcție de greutate (Tabelul 6). Humira se administrează prin injecție subcutanată.

La copii și adolescenți cu uveită, nu există date privind utilizarea tratamentului cu Humira fără tratament asociat cu metotrexat.

Tabelul 6. Doza de Humira la pacienți copii cu uveită

Greutate pacient	Doza
< 30 kg	20 mg la două săptămâni asociat cu metotrexat
≥ 30 kg	40 mg la două săptămâni asociat cu metotrexat

Atunci când se inițiază tratamentul cu Humira, o doză de încărcare de 40 mg pentru pacienții cu greutatea < 30 kg sau 80 mg pentru pacienții cu greutatea ≥ 30 kg poate fi administrată cu o săptămână înainte de începerea tratamentului de menținere. Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea unei doze de încărcare cu Humira la copii cu vârsta < 6 ani (vezi pct. 5.2).

Pentru această indicație, utilizarea medicamentului Humira la copii cu vârsta mai mică de 2 ani nu este relevantă.

Se recomandă ca beneficiul și riscul continuării tratamentului pe termen lung să fie evaluate anual (vezi pct. 5.1).

Humira poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Insuficienţă renală şi/sau hepatică

Humira nu a fost studiat în cadrul acestor populaţii de pacienţi. Nu se pot face recomandări asupra dozei.

Mod de administrare

Humira se administrează subcutanat. Instrucţiuni complete privind administrarea sunt disponibile în prospect.

Humira este disponibil și cu alte concentrații și sub alte forme de prezentare.

4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii menţionaţi la pct. 6.1.

Tuberculoză activă sau alte infecţii grave cum sunt stări septice şi infecţii oportuniste (vezi pct. 4.4).

Insuficienţă cardiacă moderată până la severă (clasa III/IV NYHA) (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Denumirea și numărul lotului medicamentului administrat trebuie să fie înregistrate în mod clar în vederea îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice.

Infecţii

Pacienţii care utilizează antagonişti TNF au un risc crescut de apariţie a infecţiilor severe. Alterarea funcţiei pulmonare creşte riscul de apariţie a infecţiilor. Prin urmare, pacienţii trebuie monitorizaţi atent în vederea detectării infecţiilor, inclusiv a tuberculozei, înainte, în timpul şi după tratamentul cu Humira. Deoarece eliminarea adalimumabului poate dura până la patru luni, monitorizarea trebuie continuată pe întreg parcursul acestei perioade.

Tratamentul cu Humira nu trebuie iniţiat în cazul pacienţilor cu infecţii active, inclusiv infecţii cronice sau localizate, până când acestea nu sunt controlate. Înainte de începerea tratamentului cu Humira, trebuie luate în considerare riscul şi beneficiile tratamentului în cazul pacienţilor care au fost expuşi la tuberculoză şi a pacienţilor care au călătorit în zone cu risc crescut de tuberculoză sau zone endemice de micoze, cum ar fi histoplasmoză, coccidioidomicoză sau blastomicoză (vezi *Alte infecţii oportuniste*).

Pacienţii care dezvoltă o nouă infecţie pe durata tratamentului cu Humira trebuie monitorizaţi atent şi supuşi unei evaluări complete a diagnosticului. Administrarea Humira trebuie întreruptă dacă un pacient prezintă o nouă infecţie gravă sau sepsis şi trebuie început un tratament adecvat antimicrobian sau antimicotic, până când infecţia este controlată. Este necesară prudenţă din partea medicilor atunci când trebuie să se ia în considerare recomandarea tratamentului cu Humira la pacienţii cu antecedente de infecţii recidivante sau cu boli de fond care pot predispune la infecţii, inclusiv utilizarea concomitentă a medicamentelor imunosupresoare.

Infecţii grave

S-au raportat infecţii grave, inclusiv sepsis cauzat de infecţii bacteriene, micobacteriene, infecţii micotice invazive, parazitare, virale, sau alte infecţii oportuniste cum sunt listerioza, legioneloza şi pneomocistoza, la pacienţii care utilizează Humira.

Alte infecţii grave raportate în studii clinice sunt pneumonia, pielonefrita, artrita septică şi septicemia. S-au raportat spitalizări sau decese ca urmare a infecţiilor.

Tuberculoză

Au fost raportate cazuri de tuberculoză, inclusiv reactivarea şi debutul tuberculozei la pacienţii care utilizează Humira. Raportările includ cazuri de tuberculoză pulmonară şi extrapulmonară (ca de exemplu forma diseminată).

Înainte de iniţierea tratamentului cu Humira, toţi pacienţii trebuie evaluaţi pentru depistarea tuberculozei active şi inactive (“latente”). Această evaluare trebuie să includă un control medical detaliat al pacienţilor, care să cuprindă antecedente privind tuberculoza sau un posibil contact anterior cu persoane cu tuberculoză activă, precum şi tratament imunosupresor anterior şi/sau prezent. Testele de screening adecvate (de exemplu intradermoreacţia la tuberculină şi radiografia toracică) trebuie efectuate la toţi pacienţii (se pot aplica recomandări locale). Este recomandat ca efectuarea şi rezultatele acestor teste să fie înregistrate pe Cardul de avertizare al pacientului. Se reaminteşte medicilor care prescriu acest medicament, riscul apariţiei rezultatelor fals negative ale intradermoreacţiei la tuberculină, mai ales la pacienţii grav bolnavi sau cu imunitatea compromisă.

Dacă este diagnosticată tuberculoza activă, tratamentul cu Humira nu trebuie iniţiat (vezi pct. 4.3).

În toate situaţiile descrise în continuare, trebuie analizat cu atenţie raportul beneficiu/risc al tratamentului.

Dacă este suspectată tuberculoza latentă, trebuie consultat un medic specialist în tratamentul tuberculozei.

Dacă este diagnosticată tuberculoza latentă, înainte de începerea tratamentului cu Humira trebuie iniţiat un tratament corespunzător pentru tuberculoza latentă, folosind profilaxia antituberculoasă, conform recomandărilor locale.

Utilizarea tratamentului profilactic antituberculos trebuie de asemenea luată în considerare înainte de iniţierea tratamentului cu Humira la pacienţii cu mai mulţi factori de risc sau cu factori de risc semnificativi pentru tuberculoză, chiar dacă testul pentru tuberculoză este negativ, precum şi la pacienţii cu antecedente de tuberculoză latentă sau activă pentru care nu se poate confirma o perioadă corespunzătoare de tratament.

Chiar dacă s-a efectuat tratament profilactic pentru tuberculoză, au apărut cazuri de tuberculoză reactivată la pacienţii trataţi cu Humira. Unii pacienţi care au fost trataţi cu succes pentru tuberculoza activă, au dezvoltat din nou tuberculoză în timpul tratamentului cu Humira.

Pacienţii trebuie sfătuiţi să solicite consult medical dacă în timpul sau după tratamentul cu Humira apar semne/simptome care sugerează infecţia tuberculoasă (de exemplu tuse persistentă, astenie/scădere ponderală, subfebrilitate, apatie).

Alte infecţii oportuniste

Au fost raportate infecţii oportuniste, inclusiv infecţii micotice invazive, la pacienţii care utilizează Humira. Aceste infecţii nu sunt întotdeauna recunoscute la pacienţii care utilizează antagonişti TNF şi acest lucru a dus la întârzieri în administrarea tratamentului adecvat, uneori având ca rezultat decesul.

Trebuie suspectată o infecţie micotică invazivă în cazul pacienţilor care prezintă semne şi simptome cum sunt febră, stare de rău, pierdere în greutate, transpiraţii, tuse, dispnee şi/sau infiltrate pulmonare sau alte boli sistemice severe însoţite sau nu de şoc şi trebuie întrerupt imediat tratamentul cu Humira. La aceşti pacienţi, diagnosticarea şi administrarea unui tratament empiric cu antimicotice trebuie să se facă în urma consultului unui medic cu expertiză în îngrijirea pacienţilor cu infecţii micotice invazive.

Reactivarea hepatitei B

Reactivarea hepatitei B are loc la pacienţii cărora li se administrează antagonişti de TNF, inclusiv Humira şi care sunt purtători cronici ai acestui virus (de exemplu antigen de suprafaţă pozitiv). Unele cazuri au avut o evoluţie letală. Înaintea iniţierii tratamentului cu Humira, pacienţii trebuie testaţi din punct de vedere a prezenţei infecţiei VHB. Pentru pacienţii cu test pozitiv pentru infecţia cu hepatită B, se recomandă consultul unui medic specialist cu experienţă în tratamentul hepatitei B.

Purtătorii VHB care necesită tratament cu Humira trebuie atent monitorizaţi în ceea ce priveşte semnele şi simptomele infecţiei active cu VHB în timpul tratamentului şi câteva luni după terminarea terapiei. Nu sunt disponibile date corespunzătoare privind prevenirea reactivării HVB la pacienţii purtători de VHB care primesc tratament antiviral concomitent cu tratamentul cu antagonişti de TNF. Administrarea Humira trebuie întreruptă la pacienţii la care apare reactivarea hepatitei B şi trebuie iniţiat un tratament eficace antiviral cu tratament de susţinere adecvat.

Evenimente neurologice

Antagoniştii TNF (factor de necroză tumorală), printre care şi Humira, au fost asociaţi în situaţii rare cu debutul sau exacerbarea simptomelor clinice şi/sau a parametrilor radiologici de boală demielinizantă a sistemului nervos central, inclusiv a sclerozei multiple şi nevritei optice şi de boală demielinizantă periferică, inclusiv a sindromului Guillain-Barré. Medicii care prescriu tratamentul cu Humira trebuie să fie prudenţi în cazul pacienţilor cu afecţiuni demielinizante ale sistemului nervos central sau periferic, pre-existente sau cu debut recent; în cazul în care apare oricare dintre aceste afecţiuni trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Humira. Există o asociere cunoscută între uveita intermediară şi bolile demielinizante ale sistemului nervos central. La pacienţii cu uveită intermediară non-infecţioasă, înainte de începerea tratamentului şi, în mod regulat, în timpul tratamentului cu Humira, trebuie efectuată evaluare neurologică pentru a putea detecta bolile demielinizante ale sistemului nervos central pre-existente sau în curs de apariţie.

Reacţii alergice

În timpul studiilor clinice, au fost raportate rar reacţii alergice grave asociate cu utilizarea Humira. În timpul studiilor clinice, reacţiile alergice non-grave asociate tratamentului cu Humira au fost raportate ca fiind mai puţin frecvente. După administrarea Humira, au fost raportate reacţii alergice grave, inclusiv anafilaxie. Dacă apare o reacţie anafilactică sau altă reacţie alergică gravă, administrarea de Humira trebuie întreruptă imediat şi trebuie iniţiat un tratament corespunzător.

Imunosupresie

În cadrul unui studiu în care au fost incluşi 64 pacienţi cu poliartrită reumatoidă care au fost trataţi cu Humira, nu s-a evidenţiat scăderea hipersensibilităţii de tip întârziat, scăderea nivelurilor de imunoglobuline sau modificarea numărului de celule T, B, NK, efectoare, de monocite/macrofage şi de neutrofile.

Afecţiuni maligne şi limfoproliferative

În etapa de control a studiilor clinice privind antagoniştii TNF au fost raportate mai multe cazuri de afecţiuni maligne inclusiv limfom în cazul pacienţilor care au primit antagonişti TNF comparativ cu pacienţii din grupul de control. Totuşi, incidenţa a fost rară. În observaţiile de după punere pe piaţă, s-au raportat cazuri de leucemie la pacienţii trataţi cu antagonişti TNF. Există o creştere a riscului iniţial privind apariţia limfoamelor şi a leucemiei la pacienţii cu poliartrită reumatoidă cu boală inflamatorie foarte activă şi de lungă durată, care complică estimarea gradului de risc. Pe baza cunoştinţelor actuale, nu poate fi exclus riscul apariţiei limfoamelor, leucemiei şi a altor afecţiuni maligne la pacienţii trataţi cu antagonişti TNF.

După punerea pe piaţă, s-au raportat afecţiuni maligne, unele letale, la copii, adolescenţi şi tineri (cu vârsta de până la 22 ani) trataţi cu antagonişti TNF (tratament iniţiat la vârsta ≤18 ani), inclusiv cu adalimumab. Aproximativ jumătate dintre aceste cazuri au fost limfoame. Celelalte cazuri au reprezentat o varietate de afecţiuni maligne şi au inclus afecţiuni maligne rare, de obicei asociate cu imunosupresia. Nu poate fi exclus riscul apariţiei afecţiunilor maligne la copiii şi adolescenţii trataţi cu antagonişti TNF.

După punerea pe piaţă au fost identificate cazuri rare de limfom hepatosplenic cu celule T la pacienţii trataţi cu adalimumab. Acest tip rar de limfom cu celule T este o afecţiune cu evoluţie gravă şi de obicei este letală. Unele dintre aceste limfoame cu celule T apărute în timpul tratamentului cu Humira s-au întâlnit la pacienţii tineri cărora li se administra concomitent tratament cu azatioprină sau 6-mercaptopurină utilizate pentru tratamentul afecţiunilor inflamatorii intestinale. Trebuie luat în considerare cu atenţie riscul potenţial în cazul utilizării concomitente a azatioprinei sau a 6-mercaptopurinei cu Humira. Nu poate fi exclus riscul de apariţie a limfomului hepatosplenic cu celule T la pacienţii trataţi cu Humira (vezi pct. 4.8).

Nu au fost derulate studii clinice care să includă pacienţi cu afecţiuni maligne în antecedente sau pacienţi care au continuat tratamentul cu Humira după apariţia de boli maligne în timpul acestui tratament. Astfel, trebuie luate precauţii suplimentare atunci când se ia în considerare iniţierea tratamentului cu Humira la aceşti pacienţi (vezi pct. 4.8).

Înainte de începerea tratamentului cu Humira şi în timpul tratamentului, toţi pacienţii şi mai ales pacienţii cu antecedente medicale de tratament imunosupresor intens sau pacienţii cu psoriazis care au urmat un tratament PUVA, trebuie examinaţi pentru depistarea unui eventual cancer cutanat de tip non-melanom. S-au raportat, de asemenea, cazuri de melanom şi carcinom cu celule Merkel la pacienţii care au utilizat un tratament cu medicamente anti-TNF, inclusiv adalimumab (vezi pct. 4.8).

Într-un studiu clinic de tatonare evaluând utilizarea altui medicament anti-TNF, infliximab, au fost raportate la pacienţii trataţi cu infliximab comparativ cu un grup control, cazuri de boli pulmonare obstructive cronice (BPOC) moderate până la severe, mai multe cazuri de afecţiuni maligne, mai ales la nivelul plămânului, capului sau gâtului. Toţi pacienţii aveau un istoric de fumat intens. De aceea, trebuie avută grijă atunci când se utilizează antagonişti TNF la pacienţii BPOC precum şi la pacienţii cu risc crescut pentru afecţiunile maligne cauzate de fumatul intens.

Din datele actuale, nu se cunoaşte dacă tratamentul cu adalimumab influenţează riscul de apariţie al displaziei sau al cancerului de colon. Toţi pacienţii cu colită ulcerativă care au un risc crescut pentru displazie sau carcinom de colon (de exemplu, pacienţi cu colită ulcerativă prezentă de un timp îndelungat sau colangită sclerozantă primară) sau care au avut anterior un istoric de displazie sau carcinom de colon, trebuie testaţi pentru displazie la intervale regulate de timp înainte de tratament şi

pe durata bolii. Această evaluare trebuie să includă colonoscopie şi biopsie conform recomandărilor locale.

Reacţii hematologice

Au fost raportate cazuri rare de pancitopenie, inclusiv anemie aplastică în cazul tratamentului cu antagonişti de TNF. În cazul folosirii Humira au fost raportate reacţii adverse la nivelul sistemului hematologic, inclusiv citopenie semnificativă clinic (de exemplu trombocitopenie, leucopenie). Toţi pacienţii care primesc Humira trebuie atenţionaţi să solicite imediat consult medical dacă apar semne şi simptome care sugerează tulburări hematologice (de exemplu febră persistentă, echimoze, sângerare, paloare). Întreruperea tratamentului cu Humira trebuie luat în considerare în cazul pacienţilor care au tulburări hematologice semnificative.

Vaccinări

Într-un studiu la 226 subiecţi adulţi cu poliartrită reumatoidă care au fost trataţi cu adalimumab sau cu placebo, au fost observate răspunsuri similare la vaccinul pneumococic standard valent-23 şi la vaccinul trivalent gripal. Nu sunt date disponibile privind transmiterea secundară a infecţiei de către vaccinurile cu virus viu la pacienţii care primesc Humira.

Se recomandă ca pacienţii pediatrici, dacă este posibil, să fie aduşi la zi cu imunizările, în concordanţă cu recomandările actuale privind imunizarea, înainte de începerea tratamentului cu Humira.

Pacienţii trataţi cu Humira pot primi vaccinările curente, cu excepţia vaccinurilor cu virus viu. La sugarii care au fost expuşi in utero la adalimumab, nu este recomandată administrarea de vaccinuri cu virus viu (de exemplu vaccinul BCG) timp de 5 luni de la ultima doză de adalimumab administrată mamei în timpul sarcinii.

Insuficienţă cardiacă congestivă

Într-un studiu clinic utilizând alt antagonist TNF, a fost observată agravarea insuficienţei cardiace congestive şi creşterea mortalităţii determinate de insuficienţa cardiacă congestivă. Au fost raportate, de asemenea, cazuri de agravare a insuficienţei cardiace congestive la pacienţii care au primit tratament cu Humira. Humira trebuie utilizată cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă uşoară (clasa I/II NYHA). Humira este contraindicată în cazul insuficienţei cardiace moderate până la severe (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu Humira trebuie întrerupt la pacienţii la care apar simptome noi de insuficienţă cardiacă congestivă sau se agravează cele preexistente.

Reacţii autoimune

Tratamentul cu Humira poate determina formarea de anticorpi autoimuni. Impactul tratamentului pe termen lung cu Humira privind dezvoltarea bolilor autoimune nu este cunoscut. Nu trebuie continuat tratamentul cu Humira dacă la pacient apar semne sugestive pentru sindromul asemănător lupusului ca urmare a tratamentului cu Humira şi este pozitiv pentru anticorpii anti ADN dublu spiralat (vezi pct. 4.8).

Administrarea simultană de MARMB-uri biologice sau antagonişti TNF

În cadrul studiilor clinice în care s-au folosit simultan anakinra şi un alt antagonist TNF, etanercept, au fost raportate infecţii grave fără evidenţierea unor beneficii clinice suplimentare comparativ cu administrarea de etanercept în monoterapie. Din cauza tipului de reacţii adverse întâlnite în cazul administrării terapiei simultane de etanercept şi anakinra, toxicitate similară poate rezulta, de asemenea şi în cazul administrării concomitente de anakinra şi un alt antagonist de TNF. De aceea, nu este recomandată asocierea de adalimumab şi anakinra (vezi pct. 4.5).

Nu este recomandată administrarea simultană a adalimumabului cu alte MARMB-uri (de exemplu anakinra şi abatacept) sau alţi antagonişti TNF, din cauza creşterii riscului de apariţie a infecţiilor, inclusiv a infecţiilor grave şi a altor potenţiale interacţiuni farmacologice. (Vezi pct. 4.5).

Chirurgie

Există experienţă limitată cu privire la siguranţa procedurilor chirurgicale la pacienţii trataţi cu Humira. Dacă se intenţionează să se efectueze o intervenţie chirurgicală, trebuie luat în considerare timpul de înjumătăţire lung al adalimumab. În cazul în care un pacient necesită intervenţie chirurgicală în timpul tratamentului cu Humira, trebuie monitorizat atent în vederea depistării infecţiilor şi trebuie luate măsuri corespunzătoare. Există experienţă limitată privind siguranţa la pacienţii la care se efectuează artroplastie şi sunt în tratament cu Humira.

Ocluzie intestinală

Eşecul tratamentului bolii Crohn poate indica prezenţa unei stricturi fibroase fixe care necesită tratament chirurgical. Datele disponibile până acum arată că tratamentul cu Humira nu agravează sau nu determină apariţia stricturilor.

Vârstnici

La pacienţii cu vârsta peste 65 ani trataţi cu Humira, frecvenţa infecţiilor severe a fost mai mare (3,7%) decât la pacienţii cu vârsta sub 65 ani (1,5%). Unele dintre cazuri au avut evoluţie letală. Este necesară atenţie deosebită în ceea ce priveşte riscul de infecţie atunci când se tratează vârstnici.

Copii şi adolescenţi

Vezi pct. Vaccinări de mai sus.

Excipienţi cu efect cunoscut

Acest medicament conţine sodiu mai puin de 1 mmol (23 mg) per doza de 0,8 ml, în principal "fără sodiu".

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Humira a fost studiat la pacienţi cu poliartrită reumatoidă, artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară şi artrită psoriazică cărora li se administra Humira în monoterapie, cât şi la pacienţi care luau concomitent metotrexat. Formarea de anticorpi a fost mai scăzută atunci când Humira a fost administrată împreună cu metotrexat, comparativ cu utilizarea Humira în monoterapie. Administrarea Humira fără metotrexat a determinat creşterea formării de anticorpi, creşterea clearance-ului şi reducerea eficacităţii adalimumab (vezi pct. 5.1).

Administrarea simultană de Humira cu anakinra nu este recomandată (vezi pct. 4.4 "Administrarea simultană de MMBAR biologice sau antagonişti TNF").

Administrarea simultană de Humira cu abatacept nu este recomandată (vezi pct. 4.4 "Administrarea simultană de MMBAR biologice sau antagonişti TNF").

4.6 Fertilitate, sarcină şi alăptare

Femei cu potenţial fertil

Femeile cu potenţial fertil trebuie ia în considerare utilizarea mijloacelor contraceptive adecvate pentru a preveni apariţia sarcinii şi să continue utilizarea acestora pe o perioadă de cel puţin cinci luni de la întreruperea tratamentului cu Humira.

Sarcină

Un număr mare (aproximativ 2100) de cazuri colectate prospectiv, cu rezultate cunoscute, de sarcini la gravide expuse la adalimumab finalizate cu naşterea unui făt viu, inclusiv mai mult de 1500 de sarcini la gravide expuse în primul trimestru, nu a indicat o creştere a ratei de apariţie a malformaţiilor la nou-născut.

Într-un registru de cohortă prospectiv, au fost înscrise 257 de gravide cu poliartrită reumatoidă (PR) sau boală Crohn (BC) tratate cu adalimumab cel puţin în perioada primului trimestru şi 120 de femei cu PR sau BC care nu au fost tratate cu adalimumab. Obiectivul primar a fost prevalenţa malformaţiilor congenitale majore la naştere. Procentul sarcinilor care s-au finalizat cu cel puţin un copil născut viu cu o malformaţie congenitală majoră la naştere a fost de 6/69 (8,7%) la femeile cu PR tratate cu adalimumab şi de 5/74 (6,8%) la femeile cu PR netratate cu adalimumab (1,31 valoarea riscului relativ [RR] neajustată, 95% IÎ 0,38-4,52) şi 16/152 (10,5%) la femeile cu BC tratate cu adalimumab şi 3/32 (9,4%) la femeile cu BC netratate cu adalimumab (1,14 valoarea riscului relativ [RR] neajustată, 95% IÎ 0,31-4,16). Valoarea RR ajustată (calculând diferenţele faţă de momentul iniţial) a fost de 1,10 (95% IÎ 0,45-2,73) pentru ambele afecţiuni PR şi BC. Pentru obiectivele secundare, avorturi spontane, malformaţii congenitale minore la naştere, naştere prematură, greutate la naştere şi infecţii grave sau oportuniste, nu au existat diferenţe clare între gravidele tratate cu adalimumab şi cele netratate şi nu
s-au raportat cazuri de nou-născuţi morţi la naştere sau cancere. Interpretarea datelor poate fi influenţată de limitările metodologice ale registrului, inclusiv dimensiunea mică a eşantionului şi modelul non-randomizat.

Într-un studiu privind toxicitatea asupra dezvoltării, efectuat la maimuţe, nu au existat semne de toxicitate maternă, de embriotoxicitate sau de teratogeneză. Nu sunt disponibile date preclinice despre toxicitatea postnatală a adalimumab (vezi pct. 5.3).

Administrarea de adalimumab în timpul sarcinii poate afecta răspunsul imun normal al nou-născutului din cauza acţiunii medicamentului de inhibare a TNFα. În timpul sarcinii, adalimumab se poate utiliza numai dacă este absolut necesar.

Adalimumab poate traversa bariera placentară şi este prezent în serul nou născuţilor femeilor care au utilizat adalimumab în timpul sarcinii. În consecinţă, aceşti sugari pot prezenta un risc crescut de infecţii. La sugarii care au fost expuşi in utero la adalimumab, nu se recomandă administrarea de vaccinuri vii (de exemplu vaccinul BCG) timp de 5 luni de la ultima doză de adalimumab administrată mamei în timpul sarcinii.

Alăptare

Informaţii limitate din literatura publicată indică faptul că adalimumab este excretat în laptele matern în concentraţii foarte mici, cu prezenţa adalimumab în laptele uman la concentraţii de 0,1% până la 1% din concentraţia prezentă în serul matern. Administrate pe cale orală, proteinele imunoglobulinei G sunt supuse proteolizei intestinale şi au o biodisponibilitate redusă. Nu sunt anticipate efecte asupra nou-născuţilor/copiilor alăptaţi. În consecinţă, Humira poate fi utilizat în timpul alăptării.

Fertilitate

Nu sunt disponibile date preclinice privind fertilitatea.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Humira poate influenţa în mică măsură capacitatea de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje. După administrarea de Humira pot să apară vertij şi tulburări de vedere (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă

Humira a fost studiat la 9506 pacienţi în cadrul unor studii clinice pivot placebo-controlate şi deschise o perioadă de până la 60 luni sau peste. Aceste studii au inclus pacienţi cu poliartrită reumatoidă de lungă durată sau cu instalare recentă, artrită reumatoidă juvenilă idiopatică (artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară şi artrită asociată entezitei) precum şi pacienţi cu spondiloartrită axială (spondilită anchilozantă şi spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante), artrită psoriazică, boală Crohn, colită ulcerativă, psoriazis, hidradenită supurativă şi uveită. În studii controlate pivot au fost implicaţi 6089 pacienţi care au primit Humira şi 3801 pacienţi care au primit placebo sau un comparator activ în perioada de control.

Procentul pacienţilor care au întrerupt tratamentul datorită evenimentelor adverse în perioada controlată dublu-orb din cadrul studiilor pivot a fost de 5,9% pentru pacienţii care au primit Humira şi 5,4% pentru grupul de control.

Cele mai frecvente reacţii adverse raportate sunt infecţiile (cum sunt rinofaringită, infecţii ale tractului respirator superior şi sinuzită), reacţiile la locul de injecţie (eritem, prurit, hemoragie, durere sau edem) cefalee şi durere musculoscheletică.

S-au raportat reacţii adverse grave la Humira. Antagoniştii TNF, cum este Humira, afectează sistemul imunitar şi utilizarea lor poate să afecteze apărarea organismului împotriva infecţiilor şi a cancerului. S-au raportat de asemenea la Humira, infecţii letale şi ameninţătoare de viaţă (inclusiv sepsis, infecţii oportuniste şi TB), reactivarea hepatitei B (HVB) şi variate malignităţi (inclusiv leucemie, limfom şi limfom hepatosplenic cu celule T (LHSCT)).

S-au raportat de asemenea reacţii grave hematologice, neurologice şi autoimune. Acestea includ cazuri rare de pancitopenie, anemie aplastică, evenimente de demielinizare centrală şi periferică şi cazuri de lupus eritematos sistemic, manifestări asociate lupusului şi sindrom Stevens-Johnson.

Copii şi adolescenţi

În general, evenimentele adverse la copiii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară au fost asemănătoare, ca frecvenţă şi tip, cu cele întâlnite la adulţi.

Lista în format tabelar a reacţiilor adverse

Următoarea listă cu reacţii adverse are la bază experienţa din studiile clinice şi de după punerea pe piaţă şi este prezentată în funcţie de sistemele şi organele afectate, precum şi de frecvenţă în Tabelul 7: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100), rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000) şi cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărui grup privind frecvenţa, efectele adverse sunt menţionate în ordinea descrescândă a gravităţii. Au fost incluse şi reacţiile adverse cu frecvenţa cea mai mare observate în timpul utilizării medicamentului pentru diferite indicaţii. În coloana „Clasificare pe aparate, sisteme şi organe” apare un asterix (*) dacă se găsesc informaţii suplimentare şi în capitolele 4.3, 4.4 şi 4.8.

Tabelul 7
Reacţii adverse

Clasificare pe aparate, sisteme şi organe	**Frecvenţă**	**Reacţie adversă**
Infecţii şi infestări*	Foarte frecvente	Infecţii ale tractului respirator (inclusiv infecţii ale tractului respirator inferior şi superior, pneumonie, sinuzită, faringită, rinofaringită şi pneumonie cu virusul herpetic)

	Frecvente	Infecţii generalizate (inclusiv sepsis, candidoză şi gripă), infecţii intestinale (inclusiv gastroenterită virală), infecţii cutanate şi ale ţesuturilor moi (inclusiv paronichie, celulită, impetigo, fasciită necrozantă şi herpes zoster), infecţii ale urechii, infecţii ale cavităţii bucale (inclusiv herpes simplex, herpes bucal şi infecţii dentare), infecţii ale tractului genital (inclusiv vulvovaginită micotică), infecţii ale tractului urinar (inclusiv pielonefrită), infecţii micotice, infecţii articulare
	Mai puţin frecvente	Infecţii neurologice (inclusiv meningită virală), infecţii oportuniste şi tuberculoză (inclusiv coccidioidomicoză, histoplasmoză şi infecţii cu micobacterium avium complex), infecţii bacteriene, infecţii oculare, diverticulită[1)]
Tumori maligne, benigne şi nespecificate (inclusiv chisturi şi polipi)*	Frecvente	Cancer cutanat cu excepţia melanomului (inclusiv carcinom cu celule bazale şi carcinom cu celule scuamoase), tumori benigne
	Mai puţin frecvente	Limfom**, tumori maligne solide ale organelor (inclusiv cancer de sân, cancer pulmonar şi cancer tiroidian), melanom**
	Rare	Leucemie[1)]
	Necunoscută	Limfom hepatosplenic cu celule T[1)], carcinom cu celule Merkel (carcinom neuroendocrin cutanat) [1)], Sarcom Kaposi
Tulburări hematologice şi limfatice*	Foarte frecvente	Leucopenie, (inclusiv neutropenie şi agranulocitoză), anemie
	Frecvente	Leucocitoză, trombocitopenie
	Mai puţin frecvente	Purpură trombocitopenică idiopatică
	Rare	Pancitopenie

Tulburări ale sistemului imunitar*	Frecvente	Hipersensibilitate, alergii (inclusiv alergie sezonieră)
	Mai puţin frecvente	Sarcoidoză[1)], vasculită
	Rare	Anafilaxie[1)]
Tulburări metabolice şi de nutriţie	Foarte frecvente	Creşterea lipidelor serice
	Frecvente	Hipopotasemie, creşterea acidului uric, modificări ale concentraţiei serice a sodiului, hipocalcemie, hiperglicemie, hipofosfatemie, deshidratare
Tulburări psihice	Frecvente	Alterarea dispoziţiei (inclusiv depresie), anxietate, insomnie
Tulburări ale sistemului nervos*	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Parestezie (inclusiv hipoestezie), migrenă, compresie radiculară
	Mai puţin frecvente	Accident cerebrovascular[1)], tremor, neuropatie
	Rare	Scleroză multiplă, tulburări de demielinizare (de exemplu nevrită optică, sindrom Guillain-Barré)[1)]
Tulburări oculare	Frecvente	Tulburări de vedere, conjunctivită, blefarită, inflamaţii ale ochiului
	Mai puţin frecvente	Diplopie
Tulburări acustice şi vestibulare	Frecvente	Vertij
	Mai puţin frecvente	Surditate, tinitus
Tulburări cardiace*	Frecvente	Tahicardie
	Mai puţin frecvente	Infarct miocardic[1)], aritmie, insuficienţă cardiacă congestivă

	Rare	Stop cardiac
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipertensiune arterială, hiperemie facială, hematom
	Mai puţin frecvente	Anevrism aortic, obstrucţii arteriale, tromboflebită
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale*	Frecvente	Astm bronşic, dispnee, tuse
	Mai puţin frecvente	Embolism pulmonar[1)], boală pulmonară interstiţială, bronhopneumonie cronică obstructivă, pneumopatie, revărsat pleural[1)]
	Rare	Fibroză pulmonară[1)]
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Dureri abdominale, greaţă şi vărsături
	Frecvente	Hemoragie gastro-intestinală, dispepsie, boală de reflux gastroesofagian, sindrom sicca
	Mai puţin frecvente	Pancreatită, disfagie, edem facial
	Rare	Perforaţie intestinală[1)]
Tulburări hepatobiliare*	Foarte frecvente	Creşterea enzimelor hepatice serice
	Mai puţin frecvente	Colecistită şi colelitiază, steatoză hepatică, creşterea bilirubinei serice
	Rare	Hepatită, reactivare a hepatitei B[1)], hepatită autoimună[1)]
	Necunoscută	Insuficienţă hepatică[1)]
Tulburări cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupţie cutanată (inclusiv erupţie cutanată exfoliativă)
	Frecvente	Apariţia de leziuni noi sau agravarea psoriazisului (inclusiv psoriazis pustulos palmoplantar)[1)], urticarie, vânătăi (inclusiv purpură), dermatită (inclusiv eczemă),

		onicoclazie, hiperhidroză, alopecie[1)], prurit
	Mai puţin frecvente	Transpiraţii nocturne, răni
	Rare	Eritem polimorf[1)] sindrom Stevens-Johnson[1)], edem angioneurotic[1)], vasculită cutanată[1)] reacția cutanată de tip lichenoid[1)]
	Cu frecvență necunoscută	Agravare a simptomelor dermatomiozitei[1)]
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Dureri musculo-scheletice
	Frecvente	Spasme musculare (inclusiv creşterea creatin fosfochinazei serice)
	Mai puţin frecvente	Rabdomioliză, lupus eritematos sistemic
	Rare	Sindrom asemănător lupusului[1)]
Tulburări renale şi ale căilor urinare	Frecvente	Insuficienţă renală, hematurie
	Mai puţin frecvente	Nicturie
Tulburări ale aparatului genital şi sânului	Mai puţin frecvente	Tulburări de erecţie
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare*	Foarte frecvente	Reacţie la locul injectării (inclusiv eritem la locul injectării)
	Frecvente	Dureri la nivelul toracelui, edem, febră[1)]
	Mai puţin frecvente	Inflamaţie
Investigaţii diagnostice*	Frecvente	Tulburări ale coagulării şi ale sângerării (inclusiv prelungirea timpului de tromboplastină parţială activată), test pozitiv pentru autoanticorpi (inclusiv anticorpi anti ADN dublu catenar), creşterea lactat dehidrogenazei serice
	Cu frecvență necunoscută	Creștere în greutate[2)]
Leziuni, intoxicaţii şi complicaţii legate de procedură	Frecvente	Tulburări ale vindecării

* informaţii suplimentare se găsesc şi în capitolele 4.3, 4.4 şi 4.8.
** inclusiv studii deschise extinse
[1)] inclusiv datele din raportările spontane
[2)] În cazul administrării de adalimumab pentru indicațiile aprobate la adulți, modificarea greutății corporale medii în raport cu valorile inițiale a variat între 0,3 kg și 1,0 kg, comparativ cu (minus) -0,4 kg - 0,4 kg pentru placebo, pe o perioadă de tratament de 4-6 luni. De asemenea, a fost observată o creștere în greutate de 5-6 kg în studiile de extensie de lungă durată, cu expuneri medii de aproximativ 1-2 ani, fără grup de control, în special la pacienții cu boala Crohn și colită ulcerativă. Mecanismul acestui efect nu a fost elucidat, însă poate fi asociat cu efectul antiinflamator al adalimumabului.

Hidradenita supurativă

Profilul de siguranță pentru pacienții cu HS tratați cu Humira la două săptămâni a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut pentru Humira.

Uveită

Profilul de siguranță pentru pacienții cu uveită tratați cu Humira la două săptămâni a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut pentru Humira.

Descrierea reacţiilor adverse selectate

Reacţii la locul injectării

În studiile clinice pivot placebo controlate la copii, adolescenţi şi adulţi, 12,9% dintre pacienţii trataţi cu Humira au prezentat reacţii la locul injectării (eritem şi/sau prurit, hemoragie, durere sau tumefacţie), comparativ cu 7,2% din pacienţi cărora li s-a administrat placebo sau comparator activ. În general, reacţiile la locul injecţiei nu au necesitat întreruperea administrării medicamentului.

Infecţii

În studiile clinice pivot controlate la adulţi şi copii, rata infecţiilor a fost de 1,51 per an-pacient de tratament la pacienţii trataţi cu Humira şi de 1,46 per an-pacient de tratament la pacienţii trataţi cu placebo şi comparator activ. Infecţiile au fost reprezentate în primul rând de rinofaringită, infecţii de tract respirator superior şi sinuzită. Majoritatea pacienţilor au continuat tratamentul cu Humira după vindecarea infecţiilor.

Incidenţa infecţiilor grave a fost de 0,04 per an-pacient în cazul pacienţilor trataţi cu Humira şi de 0,03 per an-pacient de tratament în cazul pacienţilor trataţi cu placebo şi comparator activ.

În studiile clinice controlate şi deschise la adulţi, copii şi adolescenţi în care s-a folosit Humira, au fost raportate infecţii grave (inclusiv infecţii letale care au apărut rar), inclusiv tuberculoza (inclusiv tuberculoză miliară şi cu localizări extra-pulmonare) şi infecţii oportuniste invazive (de exemplu histoplasmoză diseminată sau extra-pulmonară, blastomicoză, coccidioidomicoză, pneumocistoză, candidoză, aspergiloză şi listerioză). Cele mai multe cazuri de tuberculoză au apărut în primele opt luni după începerea tratamentului şi poate reflecta recrudescenţa unei boli latente.

Afecţiuni maligne şi limfoproliferative

Nu s-a observat nicio afecţiune malignă în timpul studiilor clinice cu Humira la 249 pacienţi copii şi adolescenți cu artrită reumatoidă juvenilă idiopatică (artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară şi artrită asociată entezitei) cu o expunere de 655,6 ani-pacienţi. În plus, în studiile cu Humira la pacienţi copii și adolescenți cu boală Crohn, nu s-a observat nicio afecţiune malignă la 192 pacienţi copii și adolescenți cu o expunere de 498,1 ani-pacienţi. Într-un studiu cu Humira la pacienţi copii și adolescenți cu psoriazis cronic în plăci nu s-a observat nicio afecțiune malignă la cei 77 pacienți copii și adolescenți cu o expunere de 80,0 ani-pacienți. Nu s-a observat nicio afecțiune malignă la 93 de pacienți copii și adolescenți cu o expunere de 65,3 ani-pacient în timpul unui studiu clinic cu Humira la pacienți copii și adolescenți cu colită ulcerativă. În timpul unui studiu cu Humira la pacienți

pediatrici cu uveită, la 60 pacienți pediatrici cu o expunere de 58,4 ani-pacienți nu s-a constatat nicio afecțiune malignă.

Pe parcursul etapelor controlate din studiile inițiale la adulți cu durata de cel puțin 12 săptămâni cu Humira la pacienții cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, cu spondilită anchilozantă, spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante, artrită psoriazică, psoriazis, hidradenită supurativă, boală Crohn, colită ulcerativă și uveită, s-au observat afecțiunile maligne altele decât limfomul și cancerul cutanat de tip non-melanom în proporție de 6,8 (4,4-10,5) per 1000 ani–pacienți dintre 5291pacienți tratați cu Humira (interval de siguranță 95%), *versus* o proporție de 6,3 (3,4-11,8) per 1000 ani-pacienți dintre 3444 pacienți din grupul control (durata medie de tratament a fost de 4,0 luni pentru Humira și 3,8 luni pentru pacienții grupului control). Proporția de cancer cutanat de tip non-melanom a fost de 8,8 (6,0-13,0) per 1000 ani-pacienți dintre pacienții tratați cu Humira (interval de siguranță 95%) și de 3,2 (1,3–7,6) per 1000 ani-pacienți dintre pacienții grupului control. Dintre aceste cancere cutanate, carcinoamele cu celule scuamoase au avut o proporție de 2,7 (1,4–5,4) per 1000 ani-pacienți dintre pacienții tratați cu Humira (interval de siguranță 95%) și 0,6 (0,1–4,5) per 1000 ani–pacienți dintre pacienții grupului control. Procentul limfoamelor (interval de siguranță 95%) a fost de 0,7 (0,2-2,7) per 1000 ani-pacienți dintre pacienții tratați cu Humira și de 0,6 (0,1–4,5) per 1000 ani–pacienți dintre pacienții grupului control.

Combinând etapele controlate ale acestor studii și studiile de tip extins deschise, în desfășurare și finalizate cu o durată medie de aproximativ 3,3 ani, incluzând 6427 pacienți și peste 26439 ani-pacienți de tratament, s-a observat o rată de apariție a afecțiunilor maligne, altele decât limfom și cancerul cutanat de tip non-melanom, de aproximativ 8,5 per 1000 ani-pacienți. Rata de apariție a cancerului cutanat de tip non-melanom este de aproximativ 9,6 per 1000 ani-pacienți și rata de apariție a limfomului de aproximativ 1,3 per 1000 ani-pacienți.

În experiența de după punerea pe piață, începând cu ianuarie 2003 până în decembrie 2010, mai ales la pacienții cu artrită reumatoidă, a fost raportată spontan o rată a afecțiunilor maligne de aproximativ 2,7 per 1000 ani tratament-pacienți. Rata raportată spontan pentru cancerul cutanat de tip non-melanom și cea pentru limfom au fost de aproximativ 0,2 și respectiv 0,3 per 1000 ani tratament-pacienți (vezi pct. 4.4).

După punerea pe piață au fost raportate cazuri rare de limfom hepatosplenic cu celule T la pacienții tratați cu adalimumab (vezi pct. 4.4).

Autoanticorpi

În cadrul studiilor I-V, pacienților li s-au prelevat probe de ser pentru testare repetată în vederea depistării autoanticorpilor pentru poliartrita reumatoidă. În cadrul acestor studii, la 11,9% din pacienții tratați cu Humira și la 8,1% din pacienții care au primit placebo și comparator activ, care inițial au avut titrul negativ pentru anticorpii anti-nucleari, s-au semnalat titruri pozitive în Săptămâna 24. Doi pacienți din cei 3441 tratați cu Humira în toate studiile clinice privind poliartrita reumatoidă și artrita psoriazică au manifestat semne clinice care sugerau un sindrom recent instalat similar lupusului. Starea pacienților s-a ameliorat în urma întreruperii tratamentului. Nici un pacient nu a prezentat nefrită lupică sau simptome care să reflecte afectarea sistemului nervos central.

Tulburări hepato-biliare

În studiile controlate de Fază 3 cu Humira, efectuate la pacienți cu poliartrita reumatoidă și cu artrită psoriazică, cu o durată a perioadei de control variind între 4 și 104 săptămâni, creșterea ALT ≥ 3 x LSN s-a întâlnit la 3,7% dintre pacienții tratați cu Humira și la 1,6% dintre pacienții din grupul de control.

În studiile controlate de Fază 3 cu Humira efectuate la pacienți cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară cu vârsta de la 4 ani la 17 ani și la pacienți cu artrită asociată entezitei cu vârsta de la 6 ani la 17 ani, creșterea ALT ≥ 3 x LSN s-a întâlnit la 6,1% dintre pacienții tratați cu Humira și la 1,3% dintre pacienții din grupul de control. Cele mai multe creșteri ale ALT au avut loc atunci când s-a utilizat concomitent metotrexat. Nicio creștere a ALT ≥ 3 x LSN nu a avut loc în studiul de Fază 3 cu

Humira la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară care aveau vârsta de 2 ani până la <4 ani.

În studiile controlate de Fază 3 cu Humira, efectuate la pacienţi cu boală Crohn şi colită ulcerativă, cu o durată a perioadei de control variind între 4 şi 52 săptămâni, creşterea ALT ≥ 3 x LSN s-a întâlnit la 0,9% dintre pacienţii trataţi cu Humira şi la 0,9% dintre pacienţii din grupul de control.

În studiile controlate de Fază 3 cu Humira, efectuate la pacienţi copii cu boală Crohn, studii care au evaluat eficacitatea şi siguranţa a două scheme de tratament de întreţinere ajustate în funcţie de greutate care au urmat tratamentului de inducţie ajustat în funcţie de greutate, pe o perioadă de până la 52 săptămâni, s-a observat creşterea ALT ≥ 3 x LSN la 2,6% (5/192) dintre toţi pacienţii din care 4 au primit concomitent imunosupresoare la iniţierea tratamentului.

În studiile controlate de Fază 3 cu Humira efectuate la pacienţi cu psoriazis în plăci, cu o durată a perioadei de control variind între 12 şi 24 săptămâni, creşterea ALT ≥ 3 x LSN s-a întâlnit la 1,8% dintre pacienţii trataţi cu Humira şi la 1,8% dintre pacienţii din grupul de control.

Nicio creştere a ALT ≥ 3 x LSN nu a avut loc în studiul de Fază 3 cu Humira la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis în plăci.

În studiile controlate cu Humira (doze inițiale de 160 mg în Săptămâna 0 şi 80 mg în Săptămâna 2, urmate de 40 mg o dată la două săptămâni începând cu Săptămâna 4), la pacienţi cu hidradenită supurativă cu o durată a perioadei de control variind între 12 şi 16 săptămâni, creşterea ALT ≥ 3 x LSN s-a întâlnit la 0,3% dintre pacienţii trataţi cu Humira şi la 0,6% dintre pacienţii din grupul control.

În studiile clinice controlate cu Humira (doze inițiale de 80 mg în săptămâna 0, urmate de 40 mg la două săptămâni, începând cu săptămâna 1) la pacienți adulți cu uveită cu o durată de 80 săptămâni cu o expunere mediană de 166,5 zile la tratamentul cu Humira și respectiv 105,0 zile la pacienții din grupul control, creșterea ALT ≥ 3 x LSN s-a întâlnit la 2,4% dintre pacienții tratați cu Humira și la 2,4% dintre pacienții din grupul control.

În studiul controlat de Fază 3 cu Humira, la pacienți copii și adolescenți cu colită ulcerativă (N=93), care a evaluat eficacitatea și siguranța unei doze de întreținere de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni (N=31) și ale unei doze de întreținere de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în fiecare săptămână (N=32), după administrarea dozei de inducție, stabilite în funcție de greutatea corporală, de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 (N=63) sau a unei doze de inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0, placebo în Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 (N=30), s-a observat creșterea ALT ≥ 3 X LSN la 1,1% (1/93) dintre pacienți.

În studiile clinice cu privire la toate indicaţiile, pacienţii cu valori crescute ale ALT au fost asimptomatici şi, în cele mai multe cazuri, acestea au fost tranzitorii şi s-au remis pe parcursul continuării tratamentului. Cu toate acestea, după punerea pe piaţă a medicamentului, la pacienţii care au utilizat adalimumab s-au raportat, de asemenea, cazuri de insuficienţă hepatică, precum şi afecţiuni hepatice mai puţin severe, care pot preceda insuficienţa hepatică, cum este hepatita, inclusiv hepatita autoimună.

Tratament concomitent cu azatioprină/6-mercaptopurină

În studiile clinice privind boala Crohn la adulţi, s-a observat o incidenţă mai mare a reacţiilor adverse legate de malignitate şi de infecţii grave atunci când se utilizează concomitent Humira şi azatioprină/6-mercaptopurină în comparaţie cu utilizarea Humira în monoterapie.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menţionat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

În studiile clinice nu a fost observată o toxicitate care să determine limitarea dozei. Cea mai mare doză evaluată a fost multiplul de 10 mg/kg a dozei de adalimumab administrat intravenos, doză mai mare de aproximativ 15 ori faţă de doza recomandată.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupă farmacoterapeutică: Imunosupresoare, inhibitori ai factorului de necroză tumorală alfa (TNF-α)
Cod ATC: L04AB04

Mecanism de acţiune

Adalimumab se leagă specific de TNF şi neutralizează funcţia biologică a TNF blocând interacţiunea acestuia cu receptorii TNF p55 şi p75 de pe suprafaţa celulei.

De asemenea, adalimumab modulează reacţiile biologice induse sau reglate de TNF, inclusiv modificările nivelurilor moleculelor de aderenţă răspunzătoare de migrarea leucocitelor (ELAM-1, VCAM-1 şi ICAM-1 cu un CI_{50} de 0,1–0,2 nM).

Efecte farmacodinamice

La pacienţii cu poliartrită reumatoidă, după tratamentul cu Humira, a fost constatată o scădere rapidă a nivelurilor reactanţilor de fază acută a inflamaţiei (proteina C reactivă (CRP) şi viteza de sedimentare a hematiilor (VSH)) şi a citokinelor plasmatice (IL-6), comparativ cu nivelurile iniţiale. Concentraţiile serice ale metaloproteinazelor matriceale (MMP-1şi MMP-3) care determină remodelarea ţesuturilor răspunzătoare de distrugerea cartilajului au fost, de asemenea, scăzute după administrarea de Humira. Pacienţii trataţi cu Humira au manifestat, de obicei, o ameliorare a semnelor hematologice ale inflamaţiei cronice.

S-a observat o scădere rapidă a valorilor PCR după tratamentul cu Humira la pacienţii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară, boală Crohn, colită ulcerativă şi hidradenită supurativă. La pacienţii cu boală Crohn, a fost observată o scădere a numărului de celule care exprimă markerii inflamaţiei la nivelul colonului, inclusiv o scădere semnificativă a exprimării TNFα. La pacienţii trataţi cu adalimumab, studiile endoscopice pe mucoasa intestinală au pus în evidenţă dovezi ale vindecării mucoasei.

Eficacitate şi siguranţă clinică

Adulţi cu poliartrită reumatoidă

Administrarea Humira a fost evaluată la peste 3000 pacienţi în toate studiile clinice efectuate pentru poliartrita reumatoidă. Eficacitatea şi siguranţa Humira în tratamentul poliartritei reumatoide au fost evaluate în cadrul a cinci studii clinice randomizate, dublu-orb, bine controlate. Unii pacienţi au fost trataţi o perioadă de până la 120 luni.

În Studiul PR I au fost evaluaţi 271 pacienţi, cu vârsta ≥18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, la care tratamentul cu cel puţin un medicament antireumatic modificator de boală nu a dat rezultate şi la care administrarea de metotrexat în doze săptămânale de 12,5 până la 25 mg (10 mg dacă manifestau intoleranţă la metotrexat) nu a fost suficient de eficace şi la care doza de metotrexat a rămas constantă la 10 până la 25 mg săptămânal. Au fost administrate doze de 20, 40 sau 80 mg Humira sau placebo, din două în două săptămâni, timp de 24 săptămâni.

În Studiul PR II au fost evaluaţi 544 pacienţi, cu vârsta ≥18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, la care tratamentul cu cel puţin un medicament antireumatic modificator de boală nu a dat rezultate. Doze de 20 sau 40 mg Humira subcutanat au fost administrate fie din două în două săptămâni, cu administrare de placebo în săptămânile alternative, fie săptămânal, timp de 26 săptămâni; placebo a fost administrat săptămânal pe aceeaşi perioadă. Nu a fost permis nici un alt medicament antireumatic modificator de boală.

În Studiul PR III au fost evaluaţi 619 pacienţi cu vârsta ≥18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, care nu au răspuns suficient la metotrexat în doză de 12,5 până la 25 mg sau care manifestau intoleranţă la metotrexat în doză de 10 mg săptămânal. În cadrul acestui studiu au existat trei grupuri. În primul grup s-au administrat injecţii cu placebo, săptămânal, timp de 52 săptămâni. În cel de-al doilea grup s-a administrat Humira în doză de 20 mg, săptămânal, timp de 52 săptămâni. În cel de-al treilea grup s-a administrat Humira în doză de 40 mg, din două în două săptămâni, cu administrare de placebo în săptămânile alternative. După terminarea primelor 52 săptămâni, 457 pacienţii au fost înrolaţi într-o fază de extensie deschisă, în care s-a administrat Humira în doză de 40 mg/MTX din două în două săptămâni pe o perioadă de până la 10 ani.

Studiul PR IV a evaluat în primul rând siguranţa medicamentului la 636 pacienţi cu vârsta ≥18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă, moderată până la severă. Au fost admişi în studiu fie pacienţi care nu mai fuseseră niciodată trataţi cu medicamente antireumatice modificatoare de boală, fie pacienţi care şi-au continuat tratamentul antireumatic pre-existent, cu condiţia ca acesta să fie menţinut pe o perioadă de minim 28 zile. Aceste tratamente au constat în administrarea de metotrexat, leflunomidă, hidroxiclorochină, sulfasalazină şi/sau săruri de aur. Pacienţii au fost randomizaţi cu Humira în doză de 40 mg sau placebo din două în două săptămâni, timp de 24 săptămâni.

În Studiul PR V au fost evaluaţi 799 pacienţi adulţi, cu poliartrită reumatoidă activă precoce moderată până la severă (durata medie a bolii mai mică de 9 luni), pacienţi netrataţi anterior cu metotrexat. Acest studiu a evaluat eficacitatea tratamentului în ceea ce priveşte reducerea semnelor şi simptomelor precum şi rata progresiei deteriorărilor articulare în cazul utilizării Humira 40 mg administrat la două săptămâni/terapie concomitentă cu metotrexat, Humira 40 mg la două săptămâni administrat în monoterapie şi metotrexat în monoterapie, timp de 104 săptămâni. La finalizarea primelor 104 săptămâni, 497 pacienți au fost înrolați într-o fază de extensie deschisă în care s-a administrat Humira 40 mg la două săptămâni pentru o periodă de până la 10 ani.

Obiectivul principal final al studiilor PR I, II şi III şi obiectivul secundar final al studiului PR IV, a fost procentul de pacienţi care au prezentat un răspuns ACR 20 în Săptămâna 24 sau 26. Obiectivul principal final al studiului PR V a fost procentul de pacienţi care au obţinut un răspuns ACR 50 în Săptămâna 52. Studiile III şi V au avut un obiectiv final suplimentar la 52 săptămâni şi anume întârzierea progresiei bolii (evidenţiată cu ajutorul parametrilor examinării radiologice). Studiul PR III a mai avut ca obiectiv primar final şi modificarea calităţii vieţii.

Răspuns ACR

Procentul de pacienţi trataţi cu Humira care au obţinut un răspuns ACR 20, 50 şi 70 a fost consecvent în studiile PR I, II şi III. Răspunsul terapeutic la doza de 40 mg administrată din două în două săptămâni este prezentat în Tabelul 8.

Tabelul 8
Răspunsul ACR în cadrul studiilor placebo controlate
(Procentul de pacienţi)

Răspunsul	Studiul PR I[a]**		Studiul PR II[a]**		Studiul PR III[a]**	
	Placebo/ MTX[c] n = 60	Humira[b]/ MTX[c] n = 63	Placebo n = 110	Humira[b] n = 113	Placebo/ MTX[c] n = 200	Humira[b]/ MTX[c] n = 207
ACR 20						
6 luni	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 luni	NA	NA	NA	NA	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 luni	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 luni	NA	NA	NA	NA	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 luni	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 luni	NA	NA	NA	NA	4,5%	23,2%

[a] Studiul PR I la 24 săptămâni, studiul PR II la 26 săptămâni şi studiul PR III la 24 şi 52 săptămâni
[b] 40 mg Humira administrate din două în două săptămâni
[c] MTX = metotrexat
**p <0,01, Humira faţă de placebo

În studiile PR I-IV, toate componentele individuale ale criteriilor răspunsului ACR (număr de articulaţii dureroase şi tumefiate, evaluarea medicilor şi pacienţilor referitoare la activitatea bolii şi la durere, valorile indicelui de incapacitate (HAQ) şi valorile CRP (mg/dl)) au fost ameliorate după 24 sau 26 săptămâni comparativ cu placebo. În studiul PR III, aceste ameliorări s-au menţinut pe o durată de 52 săptămâni.

În faza de extensie deschisă a unui studiu III pentru PR, majoritatea pacienţilor care au avut răspuns conform criteriilor ACR, atunci când au fost evaluaţi, au menţinut răspunsul timp de până la 10 ani. Din 207 pacienţi, care au fost randomizaţi la tratament cu Humira 40 mg o dată la două săptămâni, 114 pacienţi au continuat Humira 40 mg la două săptămâni, timp de 5 ani. Dintre aceştia, 86 pacienţi (75,4%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 20; 72 pacienţi (63,2%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 50 şi 41 pacienţi (36%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 70. Din 207 pacienţi, 81 pacienţi au continuat Humira 40 mg la două săptămâni, timp de 10 ani. Dintre aceştia, 64 pacienţi (79%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 20; 56 pacienţi (69,1%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 50 şi 43 pacienţi (53,1%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 70.

În studiul PR IV, răspunsul ACR 20 la pacienţii trataţi cu Humira şi tratamentul standard a fost, din punct de vedere statistic, semnificativ mai bun decât în cazul pacienţilor trataţi cu placebo şi tratamentul standard (p<0,001).

În studiile PR I-IV, pacienţii trataţi cu Humira atinseseră deja atât răspuns ACR 20, cât şi ACR 50, semnificative din punct de vedere statistic comparativ cu placebo, după numai una sau două săptămâni de la iniţierea tratamentului.

În studiul PR V, în Săptămâna 52, la pacienţii cu poliartrită reumatoidă precoce, netrataţi anterior cu metotrexat, tratamentul concomitent cu Humira şi metotrexat a dus la atingerea unui răspuns ACR mai rapid şi semnificativ mai mare decât în cazul folosirii metotrexat în monoterapie şi Humira în monoterapie. Răspunsurile au fost menţinute până în Săptămâna 104 (vezi Tabelul 9).

Tabelul 9
Răspunsul ACR în cadrul studiului PR V
(Procentul de pacienţi)

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

[a] valoarea p este obţinută prin compararea perechilor metotrexat monoterapie şi combinaţia Humira/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney
[b] valoarea p este obţinută prin compararea perechilor Humira monoterapie şi combinaţia Humira/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney
[c] valoarea p este obţinută prin compararea perechilor Humira monoterapie şi metotrexat monoterapie folosindu-se testul U, Mann-Whitney

În extensia deschisă a studiului PR V, ratele de răspuns ACR urmărite o perioadă de până la 10 ani s-au menținut. Dintre cei 542 pacienți care au fost randomizați pentru Humira 40 mg la două săptămâni, 170 pacienți au continuat tratamentul cu Humira 40 mg la două săptămâni timp de 10 ani. Dintre aceștia, 154 pacienți (90,6%) au avut răspuns ACR 20; 127 pacienți (74,7%) au avut răspuns ACR 50 și 102 pacienți (60,0%) au avut răspuns ACR 70.

În Săptămâna 52, 42,9% din pacienţii care au primit un tratament concomitent cu Humira şi metotrexat au obţinut remisiune clinică (DAS28 (PCR) <2,6) comparativ cu 20,6% din pacienţi care au primit metotrexat în monoterapie şi 23,4% din pacienţii care au primit Humira în monoterapie. Tratamentul concomitent cu Humira şi metotrexat a fost superior din punct de vedere clinic şi statistic în ceea ce priveşte obţinerea unei remisiuni a bolii la pacienţii cu poliartrită reumatoidă precoce moderată până la severă, comparativ cu tratamentul cu metotrexat (p<0,001) sau Humira în monoterapie (p <0,001). Răspunsul pentru cele două grupuri de monoterapie a fost similar (p=0,447). Dintre cei 342 de subiecți randomizați inițial la Humira în monoterapie sau la tratament asociat Humira/metotrexat și care au intrat în extensia deschisă a studiului, 171 subiecți au finalizat 10 ani de tratament cu Humira. Dintre aceștia, 109 subiecți (63,7%) au fost raportați ca fiind în remisie la 10 ani.

Răspuns radiografic

În studiul PR III, în care pacienţii trataţi cu Humira au avut o durată medie a poliartritei reumatoide de aproximativ 11 ani, distrugerea articulară structurală a fost evaluată radiografic şi exprimată ca modificare a Scorului Sharp Total (SST) modificat şi a componentelor sale, a scorului de eroziune şi a scorului de îngustare a spaţiului articular. La 6 şi 12 luni pacienţii care au primit Humira concomitent cu metotrexat au demonstrat o evoluţie radiografică semnificativ mai redusă decât pacienţii care au primit doar metotrexat (vezi Tabelul 10).

În faza de extensie deschisă a studiului PR III, la o parte dintre pacienţi, reducerea ratei de progresie a distrugerii structurale este menţinută pe durata a 8 şi 10 ani. Au fost evaluaţi radiografic, la 8 ani, 81 din 207 pacienţi trataţi iniţial cu 40 mg Humira la două săptămâni. Printre aceştia, 48 pacienţi nu au demonstrat o evoluţie a distrugerii structurale faţă de starea iniţială, exprimată ca modificare în 0,5 sau mai puţin a scorului SSTm. La 10 ani, au fost evaluaţi radiologic 79 din 207 pacienţi trataţi iniţial cu Humira 40 mg la două săptămâni. Dintre aceştia, 40 de pacienţi nu au arătat nicio evoluţie a distrugerii structurale definită de o schimbare faţă de valoarea iniţială, în SSTm de 0,5 sau mai puţin.

Tabelul 10
Modificări radiografice medii peste 12 luni în cadrul Studiului PR III

	Placebo/ MTX[a]	Humira/MTX 40 mg din două în două săptămâni	Placebo/MTX-Humira/MTX (Interval[b] de siguranţă 95%)	Valoarea p
Scor Sharp Total	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	<0,001[c]
Scor de uzură	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	<0,001
Scor JSN[d]	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

[a] metotrexat
[b] intervale de siguranţă de 95% pentru diferenţele de modificare a scorurilor între metotrexat şi Humira.
[c] Pe baza analizei scorurilor
[d] Îngustarea spaţiului articular

În studiul PR V, distrucţia structurală a articulaţiilor a fost evaluată radiologic şi a fost formulată ca schimbare în Scorul Sharp Total (vezi Tabelul 11).

Tabelul 11 Modificări medii radiografice în Săptămâna 52, în cadrul Studiului PR V

	MTX n=257 (95% interval de siguranţă)	Humira n=274 (95% interval de siguranţă)	Humira/ MTX n=268 (95% interval de siguranţă)	valoare p[a]	valoare p[b]	valoare p[c]
Scor Sharp Total	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	<0,001	0,0020	<0,001
Scor de eroziune	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	<0,001	0,0082	<0,001
Scor 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] valoarea p este obţinută prin compararea perechilor metotrexat monoterapie şi combinaţia Humira/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney
[b] valoarea p este obţinută prin compararea perechilor Humira monoterapie şi combinaţia Humira/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney
[c] valoarea p este obţinută prin compararea perechilor Humira monoterapie şi metotrexat monoterapie folosindu-se testul U, Mann-Whitney

După 52 şi respectiv 104 săptămâni de tratament, procentul pacienţilor la care nu s-a observat progresie (modificare faţă de valoarea iniţială a Scorului Sharp Total ≤ 0,5) a fost semnificativ mai mare în grupul tratat concomitent cu Humira şi metotrexat (63,8% şi respectiv 61,2%) comparativ cu grupul tratat cu metotrexat în monoterapie (37,4% şi respectiv 33,5%, p < 0,001) şi grupul tratat cu Humira în monoterapie (50,7%, p < 0,002 şi respectiv 44,5%, p < 0,001).

În extensia deschisă a studiului PR V, la pacienții randomizați inițial pentru metotrexat în monoterapie, pentru Humira în monoterapie și respectiv pentru tratament concomitent cu Humira/metotrexat, modificarea medie a scorului Sharp total modificat la nivelul anului al 10-lea față de valoarea inițială a fost de 10,8, 9,2 și respectiv 3,9. Proporțiile corespunzătoare de pacienți fără progresie radiografică au fost 31,3%, 23,7% și respectiv 36,7%.

Calitatea vieţii şi funcţionalitatea articulară

Calitatea vieţii în funcţie de starea de sănătate şi funcţia motorie au fost evaluate cu ajutorul indicelui de dizabilitate din chestionarul de evaluare a sănătăţii (Health Assessment Questionaire – HAQ) în toate cele patru studii adecvate şi bine controlate şi a fost un obiectiv primar prespecificat în Săptămâna 52 în studiul III. Toate dozele/schemele de administrare a Humira în toate cele patru studii au demonstrat ameliorarea mai mare, semnificativ statistic, a indexului HAQ faţă de situaţia iniţială, în

Luna 6, comparativ cu placebo. Aceeaşi situaţie a fost observată în studiul III în Săptămâna 52. Rezultatele SF36 (Short Form Health Survay- Sondaj asupra stării de sănătate, forma prescurtată) pentru toate dozele/schemele de administrare a Humira din cele patru studii susţin observaţiile/rezultatele anterior anunţate cu scoruri semnificative statistic ale evaluării componenţei fizice precum şi cu scoruri semnificative statistic referitoare la durere şi la domeniul vitalităţii pentru doza de 40 mg o dată la 2 săptămâni. În toate cele trei studii în care s-a monitorizat fatigabilitatea (studiile PR I, III, IV), a fost observată o reducere semnificativă statistic a acesteia, aşa cum a fost evaluată prin scorurile de evaluare funcţională a terapiei pentru o boală cronică (FACIT).

În studiul PR III, majoritatea pacienţilor care au atins ameliorarea funcţiei motorii şi au continuat tratamentul, au menţinut ameliorarea până în Săptămâna 520 (120 luni) de tratament de tip "deschis". Ameliorarea calităţii vieţii a fost măsurată până în Săptămâna 156 (36 luni) şi ameliorarea s-a menţinut pe parcursul acestei perioade.

În studiul PR V, îmbunătăţirea indicelui de dizabilitate HAQ şi componenta fizică a SF36 au prezentat o ameliorare mai mare în tratamentul concomitent cu Humira şi metotrexat comparativ cu tratamentul cu metotrexat şi Humira în monoterapie în Săptămâna 52, îmbunătăţire care s-a menţinut până în Săptămâna 104 ($p < 0,001$). La cei 250 de subiecți care au finalizat faza de extensie deschisă a studiului, îmbunătățirea funcției fizice a fost menținută pe parcursul perioadei de 10 ani de tratament.

Psoriazis în plăci la adulți

Siguranța și eficacitatea Humira au fost studiate la pacienți adulți cu psoriazis în plăci cronic (≥ 10% interesare BSA și PASI ≥ 12 sau ≥ 10) care au fost eligibili pentru tratamentul sistemic sau fototerapie în studii randomizate, dublu-orb. 73% dintre pacienții înrolați în Studiile I și II pentru Psoriazis au primit anterior tratament sistemic sau fototerapie. Într-un studiu randomizat dublu orb (Studiul Psoriazis III) au fost studiate de asemenea siguranţa şi eficacitatea Humira la pacienții adulți cu psoriazis în plăci moderat până la sever cu psoriazis concomitent al mâinii şi/sau al piciorului care erau eligibili pentru tratament sistemic.

Studiul I pentru psoriazis (REVEAL) a evaluat 1212 pacienți în cursul a trei perioade de tratament. În perioada A, pacienții au primit placebo sau Humira la o doză inițială de 80 mg urmată de 40 mg o dată la două săptămâni începând la o săptămână de la doza inițială. După 16 săptămâni de tratament, pacienții care au obținut cel puțin un răspuns PASI 75 (îmbunătățire a scorului PASI de cel puțin 75% comparativ cu momentul inițial), au intrat în perioada B și au primit deschis 40 mg Humira o dată la două săptămâni. Pacienții care au menținut răspunsul ≥ PASI 75 la Săptămâna 33 și au fost inițial randomizați la tratament activ în Perioada A, au fost re-randomizați în perioada C pentru a primi 40 mg Humira o dată la două săptămâni sau placebo pentru încă 19 săptămâni. În cadrul tuturor grupurilor de tratament, media scorului PASI la momentul inițial a fost 18,9 și PGA la momentul inițial a variat de la “moderat” (53% dintre subiecții incluși) la “sever” (41%) la “foarte sever” (6%).

Studiul II pentru psoriazis (CHAMPION) a comparat eficacitatea și siguranța Humira față de metotrexat (MTX) și placebo la 271 pacienți. Pacienții au primit placebo, o doză inițială de MTX de 7,5 mg urmată de creșteri ale dozelor până în Săptămâna 12, cu o doză maximă de 25 mg, sau o doză inițială de 80 mg Humira urmată de 40 mg o dată la două săptămâni (cu începere la o săptămână de la doza inițială) pentru 16 săptămâni. Nu există date disponibile care să compare Humira și MTX pentru mai mult de 16 săptămâni de tratament. Pacienții care au primit MTX și au obținut un răspuns ≥ PASI 50 în Săptămâna 8 și/sau 12 nu au primit creșteri suplimentare ale dozei. În cadrul tuturor grupurilor de tratament, media scorului PASI la momentul inițial a fost 19,7 și scorul PGA la momentul inițial a variat de la “ușor” (< 1%) la “moderat” (48%) la “sever” (46%) la “foarte sever” (6%).

Pacienții care au participat la toate studiile de Fază 2 și Fază 3 pentru psoriazis au fost eligibili pentru înrolarea într-un studiu de extensie, deschis, unde Humira a fost administrat pentru cel puțin încă 108 săptămâni.

În Studiile I și II pentru psoriazis, un obiectiv primar a fost procentul de pacienți care au obținut răspuns PASI 75 de la momentul inițial la Săptămâna 16 (vezi Tabelele 12 și 13).

Tabelul 12
Studiul I pentru psoriazis (REVEAL) - Rezultate privind eficacitatea la 16 săptămâni

	Placebo N=398 n (%)	**Humira 40 mg o dată la două săptămâni N=814 n (%)**
≥PASI 75[a]	26 (6,5)	578 (70,9)[b]
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0)[b]
PGA: normal/minim	17 (4,3)	506 (62,2)[b]
[a] Procentul de pacienți ce au obținut răspuns PASI75 a fost calculat ca interval ajustat la valoarea medie [b] p<0,001, Humira vs. placebo		

Tabelul 13
Studiul II pentru psoriazis (CHAMPION)
Rezultate privind eficacitatea la 16 săptămâni

	Placebo N=53 n (%)	**MTX N=110 n (%)**	**Humira 40 mg o dată la două săptămâni 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: normal/minim	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1)[a, b]
[a] p<0,001 Humira vs. placebo [b] p<0,001 Humira vs. metotrexat [c] p<0,01 Humira vs. placebo [d] p<0,05 Humira vs. metotrexat			

În Studiul I pentru psoriazis, 28% dintre pacienții care au avut răspuns PASI 75 şi care au fost re-randomizați la placebo în Săptămâna 33 comparativ cu 5% care au continuat tratamentul cu Humira, p < 0,001, au experimentat "pierderea răspunsului adecvat" (scorul PASI după Săptămâna 33 şi în sau înainte de Săptămâna 52 care a dus la un răspuns < PASI 50 raportat la momentul inițial, cu o creştere de minim 6 puncte a scorului PASI raportat la Săptămâna 33). Dintre pacienții care au pierdut răspunsul adecvat după re-randomizare la placebo, după care au fost înrolaţi apoi în studiul de extensie, deschis, 38% (25/66) şi 55% (36/66) au obținut din nou răspuns PASI 75 după 12 şi respectiv 24 săptămâni de la reluarea tratamentului.

Un total de 233 de pacienți care au avut răspuns PASI 75 în Săptămâna 16 şi Săptămâna 33 au primit tratament continuu cu Humira pentru 52 săptămâni în Studiul I pentru psoriazis şi au continuat tratamentul cu Humira în studiul de extensie, deschis. Ratele de răspuns PASI 75 şi PGA normal sau minim la acești pacienți au fost de 74,7% şi respectiv, 59,0%, după încă 108 săptămâni de tratament deschis (un total de 160 săptămâni). Într-o analiză în care toți pacienții care au abandonat studiul din cauza reacțiilor adverse sau lipsei de eficacitate, sau a fost necesară creşterea dozei, au fost considerați non-responsivi, ratele de răspuns PASI 75 şi PGA normal sau minim la acești pacienți au fost de 69,6% şi respectiv, 55,7%, după încă 108 săptămâni de tratament deschis (un total de 160 săptămâni).

Un total de 347 pacienți responsivi stabili au participat la o evaluare privind întreruperea tratamentului şi reluarea tratamentului în cadrul unui studiu de extensie, deschis. Pe parcursul perioadei de întrerupere a tratamentului, simptomele de psoriazis au revenit în timp, cu un timp median de recidivă (declinul PGA la "moderat" sau mai rău) de aproximativ 5 luni. Niciunul dintre acești pacienți nu au experimentat recidivă în timpul perioadei de întrerupere a tratamentului. Un total de 76,5% (218/285) dintre pacienții care au intrat în perioada de reluare a tratamentului au avut răspuns PGA "normal" sau

“minim” după 16 săptămâni de reluare a tratamentului, indiferent dacă au recidivat în timpul perioadei de întrerupere a tratamentului (69,1%[123/178] şi 88,8% [95/107] pentru pacienţii care au recidivat şi respectiv, nu au recidivat în timpul perioadei de întrerupere a tratamentului). În timpul reluării tratamentului s-a observat un profil de siguranţă similar cu cel de dinainte de întrerupere.

Au fost demonstrate îmbunătăţiri semnificative ale DLQI (Index Dermatologic de Calitate a Vieţii) în Săptămâna 16 faţă de momentul iniţial comparativ cu placebo (Studiile I şi II) şi MTX (Studiul II). În Studiul I, îmbunătăţiri în scorurile medii ale componentelor fizice şi mentale din SF-36 au fost de asemenea semnificative comparativ cu placebo.

Într-un studiu de extensie, deschis, pentru pacienţii la care s-a crescut doza de la 40 mg o dată la două săptămâni la 40 mg săptămânal din cauza unui răspuns PASI sub 50%, 26,4% (93/349) şi 37,8 (132/349) dintre pacienţi au obţinut răspuns PASI 75 în săptămâna 12 şi respectiv 24.

În Studiul III cu privire la psoriazis (REACH) au fost comparate eficacitatea şi siguranţa Humira faţă de placebo la 72 pacienţi cu placarde cronice moderate până la severe de psoriazis şi psoriazis palmar şi/sau plantar. Pacienţilor li s-a administrat o doză iniţială de 80 mg Humira, urmată de 40 mg la fiecare două săptămâni (cu începere la o săptămână de la doza iniţială) sau placebo pentru 16 săptămâni. În săptămâna 16, o proporţie statistic semnificativ mai mare de pacienţi care au utilizat Humira au obţinut un răspuns PGA “fără leziuni” sau “cu leziuni minime” pentru mâini şi/sau picioare comparativ cu pacienţii care au utilizat placebo (30,6%, respectiv 4,3% [P = 0,014]).

În Studiul IV cu privire la psoriazis au fost comparate eficacitatea şi siguranţa Humira faţă de placebo la 217 pacienţi adulţi cu psoriazis unghial moderat până la sever. Pacienţii au primit o doză iniţială de Humira 80 mg urmată de 40 mg la două săptămâni (cu începere la o săptămână de la doza iniţială) sau placebo, pentru 26 săptămâni urmat de un tratament deschis cu Humira pentru încă 26 săptămâni. Evaluarea psoriazisului unghial a inclus Indicele de severitate al psoriazisului unghial modificat (mNAPSI), Evaluarea globală a medicului pentru psoriazisul unghial (PGA-F) şi Indicele de severitate a psoriazisului unghial (NAPSI) (vezi Tabelul 14). Humira a demonstrat un beneficiu al tratamentului la pacienţii cu psoriazis unghial cu grade diferite de afectare cutanată (BSA≥10% (60% dintre pacienţi) şi BSA<10% şi ≥5% (40% dintre pacienţi)).

Tabelul 14
Studiul IV pentru psoriazis Rezultate privind eficacitatea la 16, 26 şi 52 săptămâni

Obiectiv final	Săptămâna 16 Controlat - Placebo		Săptămâna 26 Controlat - Placebo		Săptămâna 52 Deschis
	Placebo N=108	Humira 40 mg la două săptămâni N=109	Placebo N=108	Humira 40 mg la două săptămâni N=109	Humira 40 mg la două săptămâni N=80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F normal/minim şi îmbunătăţire ≥ 2 unităţi (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Modificare procentuală a scorului NAPSI total (%)	-7,8	-44,2[a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2
[a] p<0,001; Humira *vs.* placebo					

În săptămâna 26, la pacienţii trataţi cu Humira s-au observat îmbunătăţiri semnificative statistic comparativ cu placebo ale Indicelui Dermatologic privind calitatea vieţii (DLQI).

Hidradenită supurativă la adult

Eficacitatea şi siguranţa Humira au fost evaluate în studii randomizate, dublu-orb, comparativ cu placebo şi într-un studiu deschis extins la pacienţi adulţi cu hidradenită supurativă (HS) moderată până la severă care au avut intoleranţă, au avut o contraindicaţie sau nu au răspuns corespunzător după o perioadă de cel puţin 3 luni de tratament sistemic cu antibiotice. Pacienţii din studiile HS-I şi HS-II au avut Stadiul II sau III Hurley de boală cu cel puţin 3 abcese sau noduli inflamatori.

Studiul HS-I (PIONEER I) a evaluat 307 pacienți în 2 perioade de tratament. În Perioada A, pacienţii au primit placebo sau Humira la o doză inițială de 160 mg în Săptămâna 0, 80 mg în Săptămâna 2 şi 40 mg în fiecare săptămână începând cu Săptămâna 4 până în Săptămâna 11. În timpul studiului nu a fost permisă utilizarea concomitentă de antibiotice. După 12 săptămâni de tratament, pacienţii care au primit Humira în perioada A au fost re-randomizaţi în Perioada B la 1 din 3 grupuri de tratament (Humira 40 mg în fiecare săptămână, Humira 40 mg la două săptămâni sau placebo din Săptămâna 12 până în Săptămâna 35). Pacienții care au fost randomizați la placebo în Perioada A au fost desemnaţi să primească Humira 40 mg în fiecare săptămână, în perioada B.

Studiul HS-II (PIONEER II) a evaluat 326 de pacienți în 2 perioade de tratament. În Perioada A, pacienţii au primit placebo sau Humira la o doză inițială de 160 mg în Săptămâna 0 şi 80 mg în Săptămâna 2 şi 40 mg în fiecare săptămână începând cu Săptămâna 4 până la Săptămâna 11. În timpul studiului, 19,3% dintre pacienți au continuat tratamentul inițial cu antibiotice pe cale orală. După 12 săptămâni de tratament, pacienţii care au primit Humira în perioada A au fost re-randomizaţi în Perioada B la 1 din 3 grupuri de tratament (Humira 40 mg în fiecare săptămână, Humira 40 mg la două săptămâni sau placebo din Săptămâna 12 până în Săptămâna 35). Pacienții care au fost randomizați la placebo în Perioada A au fost desemnaţi să primească placebo în Perioada B.

Pacienţii participanţi la studiile HS-I şi HS-II au fost eligibili pentru a fi înrolaţi într-un studiu deschis extins în care Humira 40 mg a fost administrat în fiecare săptămână. Expunerea medie în cadrul populației totale care a utilizat adalimumab a fost de 762 zile. Pe parcursul celor 3 studii, pacienții au utilizat zilnic antiseptice topice pentru spălare.

Răspuns clinic

Au fost evaluate reducerea leziunilor inflamatorii şi prevenirea agravării abceselor şi a drenajului fistulelor cu ajutorul Răspunsului Clinic în Hidradenita Supurativă (HiSRC; reducere cu cel puţin 50% a numărului total de abcese şi de noduli inflamatorii, cu nicio creştere a numărului de abcese şi nicio creştere a numărului de drenaje ale fistulei faţă de valoarea iniţială). Reducerea durerii cutanate cauzate de HS a fost evaluată cu ajutorul unei Scale de Evaluare Numerică la pacienţii care au fost înrolaţi în studiu având un scor iniţial de 3 sau mai mare, pe o scală de 11 puncte.

În săptămâna 12, un procent semnificativ mai mare de pacienți tratați cu Humira a atins HiSRC comparativ cu placebo. În săptămâna 12, un procent semnificativ mai mare de pacienți din studiul HS-II a înregistrat o scădere semnificativă clinic a durerii cutanate cauzate de HS (vezi Tabelul 15). La pacienţii trataţi cu Humira s-a redus semnificativ riscul de acutizare a bolii în primele 12 săptămâni de tratament.

Tabelul 15: Rezultate privind eficacitatea la 12 săptămâni, Studiile I şi II pentru HS

	HS Studiul I		**HS Studiul II**	
	Placebo	**Humira 40 mg săptămânal**	**Placebo**	**Humira 40 mg săptămânal**
Răspuns Clinic în Hidradenita Supurativă (HiSRC)[a]	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%) *	N=163 45 (27,6%)	N=163 96 (58,9%) ***
≥30% Reducere a durerii cutanate[b]	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N=111 23 (20,7%)	N=105 48 (45,7%) ***

* p < 0,05, ***p < 0,001, Humira comparativ cu placebo

[a] Dintre toți pacienții randomizați.

[b] Dintre pacienții cu un scor inițial de evaluare a durerii cutanate cauzate de HS ≥ 3, pe Scala de Evaluare Numerică 0 – 10; 0 = fără durere cutanată, 10 = cea mai intensă durere cutanată care poate fi imaginată

Tratamentul cu Humira 40 mg în fiecare săptămână a redus semnificativ riscul de agravare a abceselor şi drenajul fistulelor. În primele 12 săptămâni ale studiilor HS-I şi HS-II, procente de aproximativ două

ori mai mari de pacienți din grupul placebo au prezentat agravare a abceselor (23,0% comparativ cu respectiv 11,4%) şi drenajul fistulelor (30,0% comparativ cu respectiv 13,9%), comparativ cu cei din grupul Humira.

În săptămâna 12 față de momentul inițial s-au demonstrat ameliorări mai importante comparativ cu placebo ale calităţii vieţii legate de sănătatea dermatologică specifică, măsurată prin Indicele Dermatologic privind Calitatea Vieţii (DLQI, Studiile HS-I şi HS-II), ale satisfacției globale a pacientului față de tratamentul medicamentos, măsurată prin Chestionarul de Satisfacție a pacientului – legat de medicamente (TSQM; Studiile HS-I şi HS-II), precum şi ale sănătăţii fizice, măsurată prin scorul componentei fizice a SF-36 (Studiul HS-I).

La pacienții cu cel puțin un răspuns parțial la Humira 40 mg pe săptămână în Săptămâna 12, rata HiSRC în Săptămâna 36 a fost mai mare la pacienții care au continuat Humira săptămânal decât la pacienții la care frecvența dozei a fost redusă la o dată la două săptămâni sau la care tratamentul a fost întrerupt (vezi Tabelul 16).

Tabelul 16: Procentul pacienţilor[a] care au atins HiSRC[b] în Săptămânile 24 şi 36 după schimbarea tratamentului de la Humira administrat săptămânal în săptămâna 12

	Placebo (întrerupere tratament) N = 73	**Humira 40 mg o dată la două săptămâni N = 70**	**Humira 40 mg săptămânal N = 70**
Săptămâna 24	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
Săptămâna 36	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)

[a] Pacienţi cu cel puţin un răspuns parţial la Humira 40 mg săptămânal după 12 săptămâni de tratament.

[b] Pentru pacienţii care au îndeplinit criteriile specifice protocolului pentru pierderea răspunsului sau absenţa oricărei ameliorări s-a solicitat ieşirea din studii şi au fost număraţi ca pacienţi fără răspuns la tratament.

În rândul pacienţilor care au răspuns cel puţin parţial în Săptămâna 12 şi care au primit tratament săptămânal continuu cu Humira, rata HiSRC în Săptămâna 48 a fost de 68,3% şi în Săptămâna 96 a fost 65,1%. Nu s-au înregistrat rezultate noi privind siguranța în timpul tratamentului cu o durată mai mare, cu Humira 40 mg săptămânal timp de 96 săptămâni.

Printre pacienţii al căror tratament cu Humira a fost întrerupt în Săptămâna 12 în Studiile HS-I şi HS-II, la 12 săptămâni după reintroducerea Humira 40 mg săptămânal rata HiSRC a revenit la niveluri similare cu cele observate înainte de întrerupere (56,0%).

Boală Crohn la adulți

Siguranța şi eficacitatea Humira au fost evaluate la peste 1500 pacienţi cu boală Crohn activă moderată până la severă (Index de Activitate al Bolii Crohn (IABC) ≥ 220 şi ≤ 450) în studii placebo controlate dublu orb, randomizate. Au fost permise doze fixe concomitente de aminosalicilaţi, corticosteroizi şi/sau imunomodulatoare şi 80% din pacienţi au primit în continuare cel puţin unul dintre aceste medicamente.

Inducerea remisiei clinice (definită ca IABC <150) a fost evaluată în două studii, BC I (CLASSIC I) şi BC II (GAIN). La unul din patru grupuri de tratament din studiul BC I, au fost randomizaţi 299 pacienţi fără antagonişti TNF; placebo în Săptămâna 0 şi 2, 160 mg Humira în Săptămâna 0 şi 80 mg în Săptămâna 2, 80 mg în Săptămâna 0 şi 40 mg în Săptămâna 2 şi 40 mg în Săptămâna 0 şi 20 mg în Săptămâna 2. În studiul BC II, 325 pacienţi care nu au răspuns sau au avut intoleranţă la infliximab au fost randomizaţi să primească ori 160 mg Humira în săptămâna 0 şi 80 mg în Săptămâna 2 sau placebo în Săptămâna 0 şi 2. Cei care nu au răspuns de la început la tratament au fost excluşi din studiu şi de aceea aceşti pacienţi nu au fost evaluaţi în continuare.

În studiul BC III (CHARM) a fost evaluată menţinerea remisiei clinice. În studiul BC III, 854 pacienţi au primit deschis 80 mg în Săptămâna 0 şi 40 mg în Săptămâna 2. În Săptămâna 4, pacienţii au fost randomizaţi cu 40 mg la două săptămâni, 40 mg în fiecare săptămână, sau placebo, cu o durată totală a studiului de 56 săptămâni. Pacienţii cu răspuns clinic (scăderea IABC ≥70) în Săptămâna 4 au fost stratificaţi şi analizaţi separat de cei care nu au răspuns clinic în Săptămâna 4. Tratamentul cu corticosteroizi a fost permis după Săptămâna 8.

Inducerea remisiunii şi ratele răspunsului din studiile BC I şi BC II sunt prezentate în Tabelul 17.

Tabelul 17
Inducerea Remisiei Clinice şi Răspuns
(Procentul Pacienţilor)

	Studiul BC I: Pacienţi care nu au primit infliximab			**Studiul BC II: Pacienţi care au primit anterior infliximab**	
	Placebo N=74	**Humira 80/40mg N=75**	**Humira 160/80mg N=76**	**Placebo N=166**	**Humira 160/80mg N=159**
Săptămâna 4					
Remisie clinică	12%	24%	36%*	7%	21%*
Răspuns clinic (RC-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Toate valorile p sunt comparaţii pereche ale rapoartelor Humira *versus* placebo
* $p < 0,001$
** $p < 0,01$

Rate de remisie asemănătoare s-au observat în săptămâna 8 la tratamentele de iniţiere cu 160/80 mg şi 80/40 mg, iar în grupul 160/80 mg au fost notate mai frecvent evenimente adverse.

În studiul BC III, în Săptămâna 4, 58% (499/854) din pacienţi au avut răspuns clinic şi au fost evaluaţi în analiza iniţială. Din cei cu răspuns clinic în Săptămâna 4, 48% au fost expuşi anterior unui alt tratament anti TNF. Menţinerea remisiei şi ratele răspunsului clinic sunt prezentate în Tabelul 18. Rezultatele remisiei clinice au rămas relativ constante indiferent de expunerea anterioară la antagoniştii TNF.

În Săptămâna 56, s-a observat o scădere semnificativă statistic a numărului de spitalizări determinate de boală şi a numărului de intervenţii chirurgicale la grupul tratat cu adalimumab comparativ cu grupul tratat cu placebo.

Tabelul 18
Menţinerea Remisiei Clinice şi Răspunsul
(Procentul Pacienţilor)

	Placebo	**40 mg Humira la două săptămâni**	**40 mg Humira săptămânal**
Săptămâna 26	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Remisie clinică	17%	40%*	47%*
Răspuns clinic (RC-100)	27%	52%*	52%*
Pacienţi cu remisie fără steroizi timp de >=90 zile[a]	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Săptămâna 56	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Remisie clinică	12%	36%*	41%*
Răspuns clinic (RC-100)	17%	41%*	48%*
Pacienţi cu remisie fără steroizi timp de >=90 zile[a]	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

[*] p < 0,001 pentru Humira *versus* placebo comparaţii pereche ale rapoartelor
[**] p < 0,02 pentru Humira *versus* placebo comparaţii pereche ale rapoartelor
[a] Pentru cei care au primit de la început corticosteroizi

Din pacienţii care nu au răspuns în Săptămâna 4, 43% dintre pacienţii care au primit în continuare Humira, au răspuns până în Săptămâna 12, comparativ cu 30% dintre pacienţii care au primit în continuare placebo. Aceste rezultate arată că unii pacienţi care nu au răspuns până în Săptămâna 4 au beneficiat de continuarea tratamentului pe parcursul a 12 săptămâni. Continuarea tratamentului mai mult de 12 săptămâni nu a avut ca rezultat un număr semnificativ mai mare de răspunsuri (vezi pct. 4.2).

117 din 276 pacienţi din studiul BC I şi 272 din 777 pacienţi din studiile BC II şi III, au fost monitorizaţi pe o perioadă de 3 ani de tratament deschis, cu adalimumab. 88 şi respectiv 189 pacienţi au continuat să fie în remisie clinică. La 102 şi respectiv 233 pacienţi s-a menţinut răspunsul clinic (RC-100).

Calitatea vieţii

În studiile BC I şi BC II, îmbunătăţirea semnificativă statistic a indicelui total din chestionarul de evaluare a bolii intestinale privind semnele inflamatorii specifice bolii (IBDQ) a fost atinsă în Săptămâna 4 la pacienţii randomizaţi cu Humira 80/40 mg şi 160/80 mg, comparativ cu placebo şi a fost semnalată de asemenea, în studiul BC III, în Săptămânile 26 şi 56 la pacienţii din grupul cu adalimumab comparativ cu grupul placebo.

Uveită la adulți

În două studii randomizate, dublu-orb, placebo controlate (UV I și II) au fost evaluate siguranța și eficacitatea Humira la pacienți adulți cu panuveită posterioară, intermediară, non-infecţioasă, excluzându-se pacienții cu uveită anterioară izolată. Pacienții au primit placebo sau Humira cu o doză inițială de 80 mg, urmată de 40 mg la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială. S-a acceptat administrarea concomitentă a unui imunosupresor non-biologic în doze fixe.

Studiul UV I a evaluat 217 pacienți cu uveită activă chiar dacă au primit tratament cu corticosteroizi (prednison forma de administrare orală în doză de 10 până la 60 mg/zi). Toți pacienții au primit la data înrolării în studiu o doză standardizată de prednison de 60 mg/zi la 2 săptămâni, urmată de un program obligatoriu de scădere a dozei, cu întreruperea completă a tratamentului cu corticosteroizi până în Săptămâna 15.

Studiul UV II a evaluat 226 pacienți cu uveită inactivă care au necesitat la momentul inițial tratament cronic cu corticosteroizi (prednison forma de administrare orală 10 până la 35 mg/zi) pentru controlul bolii. Pacienții au urmat ulterior un program obligatoriu de scădere a dozei, cu întreruperea completă a tratamentului cu corticosteroizi până în Săptămâna 19.

În ambele studii, criteriul final principal privind eficacitatea a fost “timpul până la apariţia eşecului la tratament”. Eşecul la tratament a fost definit ca fiind rezultatul a mai multor elemente luând în considerare corioretinita inflamatorie şi/sau leziunile vasculare inflamatorii retiniene, celularitatea camerei anterioare (CA), corpului vitros (CV) și acuitatea vizuală optimă corectată (AVCO).

Pacienții care au terminat Studiul UV I și UV II au fost eligibili pentru a fi înrolați într-o extensie a unui studiu necontrolat pe termen lung cu o durată planificată inițial de 78 de săptămâni. Pacienților li s-a permis să continue utilizarea medicamentului de studiu după săptămâna 78 până când au putut avea acces la Humira.

Răspuns clinic

Rezultatele din ambele studii au demonstrat o reducere semnificativă statistic a riscului de eșec la tratament la pacienții tratați cu Humira comparativ cu pacienții care au primit placebo (vezi Tabelul

19). Ambele studii au demonstrat un efect precoce şi susţinut al Humira asupra ratei de eşec la tratament comparativ cu placebo (vezi fig. 1).

Tabelul 19
Timpul până la apariţia eşecului la tratament în Studiile UV I şi UV II

Analiză Tratament	N	Eşec N (%)	Timp median până la eşec (luni)	SR[a]	IC 95% pentru SR[a]	Valoare *p*[b]
Timpul până la apariţia eşecului la tratament în săptămâna 6 sau după, în Studiul UV I						
Analiză primară (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36- 0,70	< 0,001
Timpul până la apariţia eşecului la tratament în săptămâna 2 sau după, în Studiul UV II						
Analiză primară (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8.3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE[c]	0,57	0,39- 0,84	0,004

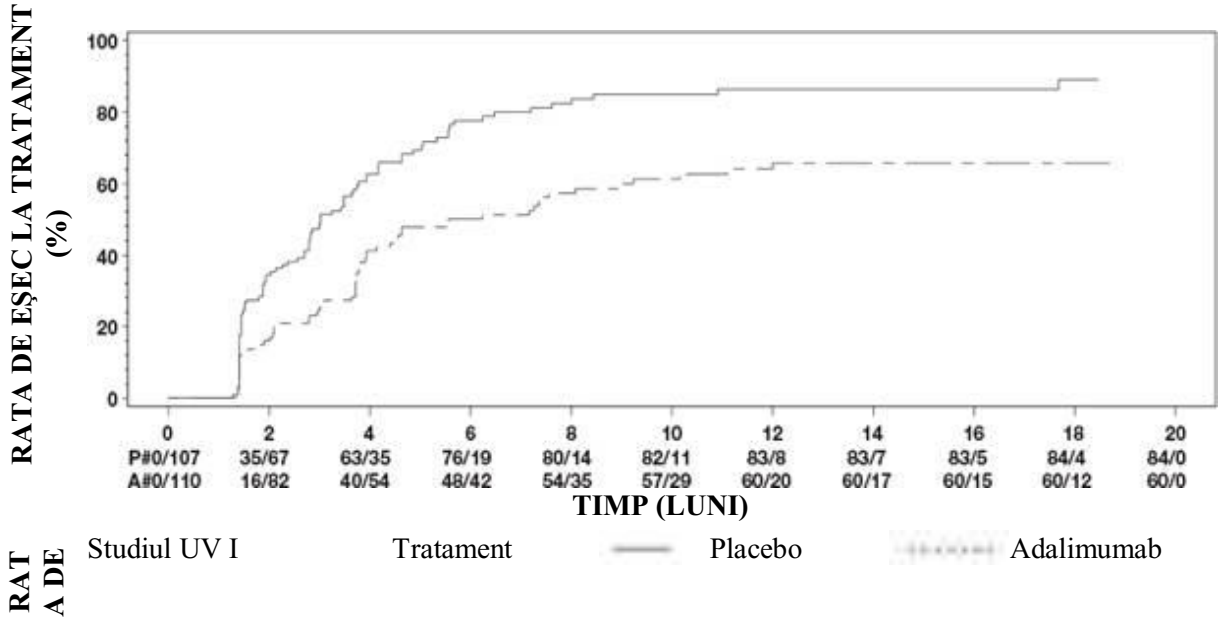
Notă: Eşecul la tratament în Săptămâna 6 sau după (Studiul UV I), sau în Săptămâna 2 sau după (Studiul UV II), a fost înregistrat ca eveniment. Întreruperile tratamentului din alte cauze în afară de eşec la tratament au fost înregistrate la momentul întreruperii tratamentului.

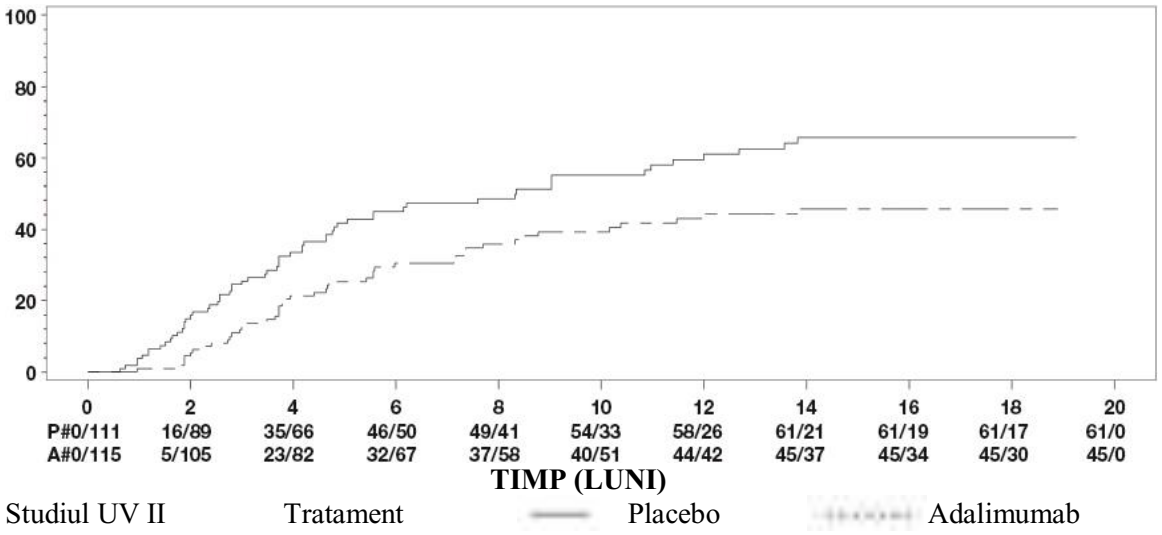
[a] SR pentru adalimumab comparativ cu placebo al scăderii proporţionale a riscului având ca factor tratamentul

[b] Valoare *p* din testul de tip log rank.

[c] NE = nu pot fi estimate. Mai puţin de jumătate din subiecţii cu risc au avut un eveniment.

Figura 1: Curbele Kaplan-Meier sumarizând timpul până la eşec la tratament în Săptămâna 6 sau după (Studiul UV A) sau în Săptămâna 2 sau după (Studiul UV II)





Notă: P# = Placebo (Număr al Evenimentelor/Număr la Risc); A# = HUMIRA (Număr al Evenimentelor/Număr la Risc).

În Studiul UV I s-au observat, pentru fiecare componentă a eșecului la tratament, diferențe semnificative statistic în favoarea adalimumab comparativ cu placebo. În Studiul UV II, s-au observat diferențe semnificative statistic doar pentru acuitatea vizuală, dar celelalte componente au fost din punct de vedere numeric în favoarea adalimumab.

Din cei 424 subiecți incluși în faza de extensie ne-controlată pe termen lung a Studiilor UV I şi UV II, 60 subiecți au fost considerați neeligibili (de exemplu din cauza deviațiilor sau din cauza complicațiilor secundare retinopatiei diabetice, din cauza intervenției chirurgicale de cataractă sau vitrectomiei) şi au fost excluși din analiza primară privind eficacitatea. Din cei 364 de pacienți rămaşi, 269 (74%) pacienți evaluabili au atins 78 săptămâni de tratament deschis cu adalimumab. Pe baza evaluării datelor observate, 216 (80,3%) au fost în stare de repaus al bolii (fără leziuni inflamatorii active, celularitatea CA ≤ 0,5+, CV ≤ 0,5+) utilizând concomitent corticosteroizi în doze ≤ 7,5 mg pe zi iar 178 (66,2%) au fost în stare de repaus fără utilizare de corticosteroizi. În săptămâna 78 AVCO a fost fie îmbunătățită, fie menținută (deteriorare < 5 litere) la 88,6% din cazuri. Datele după Săptămâna 78 au fost în general în concordanță cu aceste rezultate, dar numărul de subiecți înrolați a scăzut după această dată. În general, dintre pacienții care au întrerupt studiul, 18% au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse şi 8% din cauza răspunsului insuficient la tratamentul cu adalimumab.

Calitatea vieţii

Rezultatele raportate de către pacienţi cu privire la funcţia vizuală au fost măsurate, în ambele studii clinice, folosindu-se chestionarul NEI VFQ-25. În Studiul UV I, majoritatea subscorurilor au fost în favoarea Humira din punct de vedere numeric, cu diferențe medii semnificative statistic pentru acuitatea vizuală în general, durerea oculară, vederea de aproape, sănătatea mintală şi scorul total şi, în Studiul UV II, pentru acuitatea vizuală în general şi sănătatea mintală. În Studiul UV I, efectele legate de acuitatea vizuală nu au fost în favoarea Humira din punct de vedere numeric pentru vederea cromatică şi, în Studiul UV II, pentru vederea cromatică, vedere periferică şi vederea de aproape.

Imunogenitate

Formarea anticorpilor anti-adalimumab este asociată cu creşterea clearance-ului şi reducerea eficacităţii adalimumabului. Aparent nu există o legătură între prezenţa anticorpilor anti-adalimumab şi apariţia evenimentelor adverse.

La pacienţii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară cu vârsta de 4 ani până la 17 ani, au fost identificaţi anticorpi anti-adalimumab la 15,8% (27/171) dintre pacienţii trataţi cu adalimumab. În cazul pacienţilor cărora nu li s-a administrat concomitent metotrexat, incidenţa a fost de 25,6%

(22/86), faţă de 5,9% (5/85) atunci când adalimumab a fost utilizat ca medicaţie suplimentară metotrexatului. La pacienţii cu artrită juvenilă forma poliarticulară cu vârsta de 2 până la < 4 ani sau cu vârsta de 4 ani şi peste, cu greutatea <15 kg, au fost identificaţi anticorpi anti-adalimumab la 7% (1/15) dintre pacienţi şi unui pacient i s-a administrat metotrexat.

La pacienţii cu artrită asociată entezitei, anticorpi anti-adalimumab au fost identificaţi la 10,9% (5/46) dintre pacienţii care au utilizat tratament cu adalimumab. În cazul pacienţilor cărora nu li s-a administrat concomitent metotrexat, incidenţa a fost de 13,6% (3/22), faţă de 8,3% (2/24) atunci când adalimumab a fost utilizat ca medicaţie suplimentară metotrexatului.

Pacienţii din Studiile I, II şi III privind poliartrita reumatoidă au fost testaţi repetat, în perioada cuprinsă între luna 6 şi luna 12, în vederea depistării apariţiei anticorpilor anti-adalimumab. În studiile pivot, au fost identificaţi anticorpi anti-adalimumab la 5,5% (58/1053) dintre pacienţii trataţi cu adalimumab, faţă de 0,5% (2/370) cărora li se administra placebo. În cazul pacienţilor cărora nu li s-a administrat concomitent metotrexat, incidenţa a fost de 12,4%, faţă de 0,6% atunci când adalimumab a fost utilizat ca medicaţie suplimentară metotrexatului.

La pacienţii copii şi adolescenţi cu psoriazis, anticorpi anti-adalimumab au fost identificaţi la 5/38 subiecţi (13%) cărora li s-a administrat 0,8 mg/kg adalimumab în monoterapie.

La pacienţii adulţi cu psoriazis, anticorpi anti-adalimumab au fost identificaţi la 77/920 subiecţi (8,4%) cărora li s-a administrat adalimumab în monoterapie.

La pacienţii adulţi cu placarde psoriazice care au urmat tratament de lungă durată cu adalimumab administrat în monoterapie şi care au participat la studiul privind întreruperea şi reluarea tratamentului, incidenţa anticorpilor anti-adalimumab după reluarea tratamentului (11 din 482 subiecţi, 2,3%) a fost similară cu incidenţa anticorpilor observată înainte de întreruperea tratamentului (11 din 590 subiecţi, 1,9%).

La pacienţii copii şi adolescenţi cu boală Crohn activă, forma moderată până la severă, incidenţa apariţiei anticorpilor anti-adalimumab la pacienţii cărora li s-a administrat adalimumab a fost de 3,3%.

La pacienţii adulţi cu boala Crohn, au fost identificaţi anticorpi anti-adalimumab la 7/269 subiecţi (2,6%).

La pacienţii adulţi cu uveită non-infecţioasă, au fost identificaţi anticorpi anti-adalimumab la 4,8% (12/249) dintre pacienţii trataţi cu adalimumab.

La pacienţi copii şi adolescenţi cu colită ulcerativă activă, forma moderată până la severă, rata de dezvoltare a anticorpilor anti-adalimumab la pacienţii cărora li s-a administrat adalimumab a fost de 3%.

Deoarece analiza imunogenităţii este specifică medicamentului, comparaţia ratelor apariţiei anticorpilor cu cele pentru celelalte medicamente nu este relevantă.

Copii şi adolescenţi

Artrită juvenilă idiopatică (AJI)

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară (AJIp)

Siguranţa şi eficacitatea Humira la copii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară activă sau în curs, care au avut o varietate de debut a AJI (cel mai frecvent poliartrită cu factor reumatoid negativ sau pozitiv şi oligoartrită extinsă) au fost evaluate în două studii (AJIp I şi II).

AJIp I

Au fost studiate siguranţa şi eficacitatea administrării Humira într-un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb, grup paralel la 171 copii (cu vârsta 4-17 ani) cu AJI forma poliarticulară. În faza de preincludere deschisă (OL LI) pacienţii au fost împărţiţi în două grupuri, grupul care a primit tratament cu MTX (metotrexat) şi grupul fără tratament concomitent cu MTX. Pacienţii din grupul fără tratament concomitent cu MTX, fie nu primiseră anterior MTX, fie au întrerupt tratamentul cu MTX cu cel puţin două săptămâni anterior administrării medicamentului de studiu. Pacienţii au primit doza nemodificată de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) şi/sau prednison (≤0,2 mg/kg/zi sau maxim 10 mg/zi). În faza OL LI, toţi pacienţii au primit Humira 24 mg/m^2 până la doza maximă de 40 mg, la două săptămâni timp, de 16 săptămâni. Clasificarea pacienţilor în funcţie de vârstă, doza minimă, mediană şi maximă administrată în timpul fazei OL LI este prezentată în Tabelul 20.

Tabelul 20
Clasificarea pacienţilor în funcţie de vârstă şi doza de adalimumab primită în timpul fazei OL LI

Grup de vârstă	**Număr de pacienţi la faza iniţială n (%)**	**Doza minimă, mediană şi maximă**
4–7 ani	31 (18,1)	10, 20 şi 25 mg
8–12 ani	71 (41,5)	20, 25 şi 40 mg
13–17 ani	69 (40,4)	25, 40 şi 40 mg

Pacienţii au avut răspuns ACR 30 pediatric în Săptămâna 16 au îndeplinit condiţiile să fie randomizaţi în faza dublu orb (DO) şi au primit fie Humira 24 mg/m^2 până la doza maximă de 40 mg fie placebo, o dată la două săptămâni, timp de 32 săptămâni suplimentare, sau până la reactivarea bolii. Criteriile care definesc reactivarea bolii sunt înrăutăţirea cu ≥ 30% de la faza iniţială a ≥ 3 din 6 criterii ale scorului ACR pediatric, ≥ 2 articulaţii active şi o îmbunătăţire cu > 30% a cel mult 1 din 6 criterii. După 32 săptămâni sau după reactivarea bolii, pacienţii au îndeplinit condiţiile să fie înrolaţi în faza deschisă prelungită.

Tabelul 21
Răspuns ACR pediatric în studiul AJI forma poliarticulară

Stadiu	**MTX**		**Fără MTX**	
Fază				
OL-LI 16 săptămâni				
Răspuns ACR 30 pediatric (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Rezultatele eficacităţii				
Dublu orb 32 săptămâni	Humira/MTX (N=38)	Placebo/MTX (N=37)	Humira (N=30)	Placebo (N=28)
Reactivarea bolii la sfârşitul celor 32 săptămâni[a] (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37)[b]	43,3% (13/30)	71,4% (20/28)[c]
Timp mediană până la reactivarea bolii	>32 săptămâni	20 săptămâni	>32 săptămâni	14 săptămâni

[a]Răspuns ACR 30/50/70 pediatric în Săptămâna 48 semnificativ mai mare faţă de cel al pacienţilor din grupul placebo.
[b] p = 0,015
[c] p = 0,031

Printre pacienţii care au răspuns în săptămâna 16 (n=144), răspunsul ACR 30/50/70/90 pediatric s-a menţinut până la şase ani, în faza deschisă, la pacienţii care au primit Humira pe parcursul studiului. În total 19 subiecţi, dintre care 11 din grupul de vârstă între 4 şi 12 ani la momentul iniţierii şi 8 din grupul de vârstă între 13 şi 17 ani la momentul iniţierii, au fost trataţi o perioadă de 6 ani sau mai mult.

În general, răspunsurile au fost mai bune şi doar la câţiva pacienţi au apărut anticorpii atunci când au utilizat tratament asociat Humira cu MTX, în comparaţie cu Humira în monoterapie. Luând în considerare aceste rezultate, se recomandă utilizarea Humira în asociere cu MTX şi utilizarea Humira în monoterapie la pacienţii pentru care utilizarea MTX nu este recomandată (vezi pct. 4.2).

AIJp II

Siguranţa şi eficacitatea Humira au fost evaluate într-un studiu multicentric deschis la 32 copii (cu vârsta între 2 şi 4 ani, sau cu vârsta de 4 ani şi peste şi cu greutatea < 15 kg) cu AJI forma poliarticulară activă moderată până la severă. Pacienţilor li s-a administrat Humira 24 mg/m^2 suprafaţă corporală (SC) până la maxim 20 mg la două săptămâni ca doză unică, injecţie subcutanată timp de cel puţin 24 săptămâni. În timpul studiului majoritatea pacienţilor a utilizat concomitent metotrexat, s-a raportat că puţini au utilizat corticosteroizi sau AINS.

În Săptămâna 12 şi Săptămâna 24, răspunsul PedACR30 a fost 93,5% şi respectiv 90%, utilizând datele observate. Procentul pacienţilor cu PedACR50/70/90 în Săptămâna 12 şi Săptămâna 24 a fost 90,3%/61,3%/38,7% şi respectiv 83,3%/73,3%/36,7%. Printre cei care au răspuns (ACR pediatric 30) în Săptămâna 24 (n = 27 din 30 de pacienți), în faza extinsă deschisă, la pacienții cărora li s-a administrat Humira în toată această perioadă de timp, răspunsurile ACR 30 pediatric s-au menținut timp de până la 60 de săptămâni. În general, 20 pacienţi au fost trataţi timp de 60 săptămâni sau mai mult.

Artrită asociată entezitei

Siguranţa şi eficacitatea Humira au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb la 46 pacienţi copii (cu vârsta de 6 ani până la 17 ani) cu artrită asociată entezitei moderată. Pacienţii au fost randomizaţi să li se administreze o dată la două săptămâni timp de 12 săptămâni, fie Humira 24 mg/m^2 suprafaţă corporală (SC) până la maxim 40 mg, fie placebo. Perioada dublu-orb a fost urmată de o perioadă deschisă timp în care pacienţii au utilizat Humira 24 mg/m^2 suprafaţă corporală (SC) până la maxim 40 mg o dată la două săptămâni timp de încă 192 săptămâni. Criteriul final principal a fost cât s-a modificat procentual de la Faza inițială până în Săptămâna 12 în ceea ce priveşte numărul articulaţiilor active cu artrită (edem nu din cauza deformării sau a articulaţiilor care au pierdut mobilitatea plus şi/sau sensibilitate) care a fost realizat cu o scădere medie de -62,6% (modificare mediană procentuală -88,9%) la grupul care a utilizat Humira comparativ cu -11,6 (modificare mediană procentuală -50%) la pacienţii care au primit placebo. Îmbunătăţirea în ceea ce priveşte numărul de articulaţii active cu artrită s-a menţinut pe întreaga perioadă deschisă până în Săptămâna 156 pentru 26 din 31 pacienți (84%) din grupul Humira care au rămas în studiu. Deşi nu este semnificativ statistic, majoritatea pacienţilor au demonstrat o îmbunătăţire clinică a criterii finale secundare cum sunt numărul de localizări a entezitei, numărul de articulaţii atribuite, numărul articulaţiilor umflate, răspuns PedACR 50 şi răspuns PedACR 70.

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

Eficacitatea Humira a fost evaluată într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat la 114 pacienți copii și adolescenți cu vârsta începând de la 4 ani, cu psoriazis în plăci cronic, sever (definit printr-un Scor de evaluare globală a medicului (PGA) ≥ 4 sau > 20% interesare a suprafeţei corporale (BSA) sau > 10% interesare BSA cu leziuni foarte groase, sau Indicele de severitate şi extindere a psoriazisului (PASI) ≥ 20, sau PASI ≥ 10 cu interesare facială, genitală sau palmară/plantară relevantă clinic) care nu au răspuns corespunzător la tratament topic şi helioterapie sau fototerapie.

Pacienților li s-a administrat Humira 0,8 mg/kg o dată la două săptămâni (până la 40 mg), 0,4 mg/kg o dată la două săptămâni (până la 20 mg), sau metotrexat 0,1 – 0,4 mg/kg săptămânal (până la 25 mg). În Săptămâna16, mai mulți pacienți randomizați la Humira 0,8 mg/kg au avut răspuns pozitiv de eficacitate (de exemplu PASI 75) decât cei randomizați la 0,4 mg/kg o dată la două săptămâni sau metotrexat.

Tabelul 22: Rezultatele de eficacitate la 16 săptămâni pentru psoriazis în plăci la copii și adolescenți

	MTX[a] N=37	Humira 0,8 mg/kg o dată la două săptămâni N=38
PASI 75[b]	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: Normal/minim[c]	15 (40,5%)	23 (60,5%)
[a] MTX = metotrexat [b] P=0,027, Humira 0,8 mg/kg comparativ cu MTX [c] P=0,083, Humira 0,8 mg/kg comparativ cu MTX		

Pacienții care au obținut PASI 75 și PGA normal sau minim au întrerupt tratamentul timp de până la 36 săptămâni și au fost monitorizați pentru pierderea controlului asupra bolii (de exemplu o agravare a PGA cu cel puțin 2 grade). Pacienții au primit apoi tratament cu adalimumab 0,8 mg/kg o dată la două săptămâni pentru încă 16 săptămâni și ratele de răspuns observate în timpul reluării tratamentului au fost similare cu cele din perioada dublu-orb anterioară: răspuns PASI 75 de 78,9% (15 din 19 subiecți) și PGA normal sau minim de 52,6% (10 din 19 subiecți).

În perioada deschisă a studiului, răspunsurile PASI 75 și PGA normal sau minim au fost menținute timp de până la încă 52 săptămâni fără noi semnale privind siguranţa.

Hidradenită supurativă la adolescenți

Nu s-a desfășurat niciun studiu clinic cu Humira la pacienți adolescenți cu HS. Eficacitatea utilizării adalimumab în tratamentul pacienților adolescenți cu HS a fost stabilită bazându-se pe eficacitatea demonstrată și pe relația expunere-răspuns la pacienții adulți cu HS și pe probabilitatea că evoluția bolii, fiziopatologia și efectele medicamentului sunt substanțial similare cu cele ale pacienților adulți la aceleași niveluri de expunere. Siguranța dozei de adalimumab recomandată la populația de adolescenți cu HS se bazează pe profilul de siguranță al adalimumab în toate indicațiile, atât la pacienții adulți cât și la pacienții adolescenți la doze similare sau la doze administrate cu o frecvență mai mare (vezi pct. 5.2).

Boală Crohn la copii şi adolescenţi

Humira a fost evaluat într-un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb conceput pentru a evalua eficacitatea şi siguranţa tratamentului de inducţie şi de întreţinere cu doze în funcţie de greutatea corporală (<40 kg sau ≥ 40 kg) la 192 copii şi adolescenţi cu vârste cuprinse între 6 şi 17 ani (inclusiv), cu boală Crohn moderată până la severă (BC), definită ca Index de Activitate a Bolii Crohn la copii (IABC) scor >30. Trebuie ca pacienţii să nu fi răspuns la tratamentul convenţional (inclusiv un corticosteroid şi/sau un imunomodulator) pentru BC. Pacienţii trebuie să fi pierdut anterior răspunsul sau să aibă intoleranţă la infliximab.

Toţi pacienţii au primit tratament de inducţie deschis, cu o doză în funcţie de greutatea lor corporală iniţială: 160 mg în Săptămâna 0 şi 80 mg în Săptămâna 2 pentru pacienţii ≥ 40 kg şi 80 mg şi 40 mg, respectiv, pentru pacienţii < 40 kg.

În Săptămâna 4, pacienţii au fost randomizaţi 1:1 în funcţie de greutatea corporală la timp respectiv pentru a stabili doza redusă sau doza standard de întreţinere cum sunt prezentate în Tabelul 23.

Tabelul 23 Tratament de întreţinere		
Greutatea pacientului	**Doză redusă**	**Doză standard**
< 40 kg	10 mg la două săptămâni	20 mg la două săptămâni
≥ 40 kg	20 mg la două săptămâni	40 mg la două săptămâni

Rezultatele eficacităţii

Criteriul principal final de evaluare a fost remisia clinică în săptămâna 26, definită ca scorul IABC ≤ 10.

Remisia clinică şi răspunsul clinic (definit ca reducere a scorului IABC cu cel puţin 15 puncte faţă de valoarea iniţială) sunt prezentate în Tabelul 24. Rata de întrerupere a corticosteroizilor sau a medicamentelor imunomodulatoare sunt prezentate în Tabelul 25.

Tabelul 24 Studiu BC la copii Remisie clinică şi Răspuns IABC			
	Doză standard 40/20 mg la două săptămâni N = 93	**Doză redusă 20/10 mg la două săptămâni N = 95**	**Valoare p***
Săptămâna 26			
Remisie clinică	38,7%	28,4%	0,075
Răspuns clinic	59,1%	48,4%	0,073
Săptămâna 52			
Remisie clinică	33,3%	23,2%	0,100
Răspuns clinic	41,9%	28,4%	0,038
* valoare p pentru Doza standard de comparaţie *versus* Doza redusă.			

Tabelul 25 Studiu BC la copii Întreruperea corticosteroizilor sau a medicamentelor imunomodulatoare şi remisia fistulei			
	Doza standard 40/20 mg la două săptămâni	**Doză redusă 20/10 mg la două săptămâni**	**Valoare p[1]**
Întreruperea corticosteroizilor	**N= 33**	**N=38**	
Săptămâna 26	84,8%	65,8%	0,066
Săptămâna 52	69,7%	60,5%	0,420
Întreruperea medicamentelor imunomodulatoare [2]	**N=60**	**N=57**	
Săptămâna 52	30,0%	29,8%	0,983
Remisia fistulei[3]	**N=15**	**N=21**	
Săptămâna 26	46,7%	38,1%	0,608
Săptămâna 52	40%	23,8%	0,303

[1] valoarea p pentru doza standard de comparaţie *versus* doza redusă.

[2] Tratamentul cu medicamente imunosupresante trebuie întrerupt în sau după Săptămâna 26, numai la recomandarea investigatorului dacă pacientul a întrunit criteriile de răspuns clinic.

[3] definit ca închidere a tuturor fistulelor care au fost drenate la momentul iniţial la cel puţin 2 vizite consecutive post-iniţiale

Creşteri semnificative statistic (ameliorare) faţă de valorile iniţiale în Săptămâna 26 şi 52 în Indicele de Masa Corporală şi viteza de creştere în înălţime au fost observate la ambele grupuri de tratament.

Ameliorări statistice şi clinice semnificative faţă de valorile iniţiale au fost de asemenea observate în ambele grupuri de tratament pentru parametri de calitate a vieţii (inclusiv IMPACT III).

O sută de pacienţi (n=100) din studiul BC la copii şi adolescenţi au continuat într-un studiu deschis de extensie pe termen lung. După 5 ani de tratament cu adalimumab, 74,0% (37/50) din 50 pacienţi rămaşi în studiu au continuat să fie în remisie clinică şi 92,0% (46/50) din pacienţi au continuat să aibă un răspuns clinic conform IABC.

Colita ulcerativă la copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Humira au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, la 93 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 5 și 17 ani cu colită ulcerativă moderată până la severă (scor Mayo de 6 până la 12 cu subscor endoscopic de 2 până la 3 puncte, confirmat prin endoscopie citită central), care nu au avut un răspuns adecvat sau care au intoleranță la tratamentul convențional. Aproximativ 16% dintre pacienții din studiu nu au răspuns la tratamentul anti-TNF anterior. Pacienților cărora li s-au administrat corticosteroizi la înscriere li s-a permis să reducă tratamentul cu corticosteroizi după Săptămâna 4.

În perioada de inducție a studiului, 77 de pacienți au fost randomizați în raport de 3:2 pentru a primi tratament cu Humira în regim dublu-orb la o doză de inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2; sau o doză de inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0, placebo în Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2. Ambele grupuri au primit 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în Săptămâna 4 și Săptămâna 6. După o modificare a designului studiului, ceilalți 16 pacienți care s-au înscris în perioada de inducție au primit tratament în regim deschis cu Humira la o doză de inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2.

În săptămâna 8, 62 de pacienți care au avut un răspuns clinic conform scorului parțial Mayo (PMS; definit ca o scădere a PMS ≥ 2 puncte și ≥ 30% față de valoarea inițială) au fost randomizați în mod egal pentru a primi tratament de întreținere în regim dublu-orb cu Humira la o doză de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în fiecare săptămână sau o doză de întreținere de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni. Înainte de modificarea designului studiului, încă 12 pacienți care au avut un răspuns clinic conform PMS au fost randomizați pentru a primi placebo, dar nu au fost incluși în analiza de confirmare a eficacității.

Reactivarea bolii a fost definită ca o creştere a PMS de cel puțin 3 puncte (la pacienții cu PMS de 0 până la 2 în Săptămâna 8), de cel puțin 2 puncte (la pacienții cu PMS de 3 până la 4 în Săptămâna 8) sau de cel puțin 1 punct (la pacienții cu PMS de 5 până la 6 în Săptămâna 8).

Pacienții care au îndeplinit criteriile pentru reactivarea bolii în sau după Săptămâna 12 au fost randomizați pentru a primi o doză de re-inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) sau o doză de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) și au continuat să primească ulterior doza de întreținere respectivă.

Rezultatele privind eficacitatea

Criteriile finale primare de evaluare a studiului au fost remisia clinică conform PMS (definită ca PMS ≤ 2 și niciun subscor individual > 1) în Săptămâna 8 și remisia clinică conform FMS (scorul complet Mayo) (definită ca un scor Mayo ≤ 2 și niciun subscor individual > 1) în Săptămâna 52 la pacienții care au obținut un răspuns clinic conform PMS în Săptămâna 8.
Ratele de remisie clinică conform PMS în Săptămâna 8 pentru pacienții din fiecare grup cu doză de inducție de Humira în regim dublu-orb sunt prezentate în Tabelul 26.

Tabelul 26: Remisia clinică conform PMS la 8 săptămâni

	Humira[a] Maximum 160 mg în Săptămâna 0/Placebo în Săptămâna 1 N=30	**Humira[b, c] Maximum 160 mg în Săptămâna 0 și Săptămâna 1** N=47
Remisie clinică	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)
[A] Humira 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0, placebo în Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 [b] Humira 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 [c] Fără a include doza de inducție în regim deschis de Humira de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 Nota 1: ambele grupuri cu doză de inducție au primit 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în Săptămâna 4 și Săptămâna 6 Nota 2: s-a considerat că pacienții cu valori lipsă în Săptămâna 8 nu au îndeplinit criteriul final de evaluare		

În Săptămâna 52, remisia clinică conform FMS la pacienții care au avut un răspuns în Săptămâna 8, răspunsul clinic conform FMS (definit ca o scădere a scorului Mayo ≥ 3 puncte și ≥ 30% față de valoarea inițială) la pacienții care au avut un răspuns în Săptămâna 8, vindecarea mucoasei (definită ca subscor endoscopic Mayo ≤ 1) la pacienții care au avut un răspuns în Săptămâna 8, remisia clinică conform FMS la pacienții în remisie în Săptămâna 8 și proporția subiecților în remisie fără corticosteroizi conform FMS la pacienții care au avut un răspuns în Săptămâna 8 au fost evaluate la pacienții care au primit doze de întreținere de Humira în regim dublu-orb de maximum 40 mg la două săptămâni (0,6 mg/kg) și de maximum 40 mg în fiecare săptămână (0,6 mg/kg) (Tabelul 27).

Tabelul 27: Rezultatele privind eficacitatea la 52 de săptămâni

	Humira[a] Maximum 40 mg la două săptămâni N=31	**Humira[b] Maximum 40 mg în fiecare săptămână** N=31
Remisie clinică la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în Săptămâna 8	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Răspuns clinic la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în Săptămâna 8	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Vindecarea mucoasei la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în Săptămâna 8	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Remisie clinică la pacienții în remisie conform PMS în Săptămâna 8	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Remisie fără corticosteroizi la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în Săptămâna 8[c]	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)
[a] Humira 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni [b] Humira 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în fiecare săptămână [C] La pacienții cărora li s-au administrat concomitent corticosteroizi la momentul inițial		

Notă: s-a considerat că pacienții cu valori lipsă în Săptămâna 52 sau care au fost randomizați pentru a primi tratament de re-inducție sau de întreținere nu au avut un răspuns conform criteriilor finale de evaluare pentru Săptămâna 52

Criteriile de evaluare exploratorie suplimentare privind eficacitatea au inclus răspunsul clinic conform Indexului de activitate al colitei ulcerative la copii și adolescenți (PUCAI) (definit ca o scădere a PUCAI ≥ 20 de puncte față de valoarea inițială) și remisia clinică conform PUCAI (definită ca PUCAI < 10) în Săptămâna 8 și Săptămâna 52 (Tabelul 28).

Tabelul 28: Rezultatele privind criteriile de evaluare exploratorie conform PUCAI

	Săptămâna 8	
	Humira[a] Maximum 160 mg în Săptămâna 0/Placebo în Săptămâna 1 N=30	**Humira[b,c] Maximum 160 mg în Săptămâna 0 și Săptămâna 1** N=47
Remisie clinică conform PUCAI	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Răspuns clinic conform PUCAI	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	Săptămâna 52	
	Humira[d] Maximum 40 mg la două săptămâni N=31	**Humira[e] Maximum 40 mg în fiecare săptămână** N=31
Remisie clinică conform PUCAI la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în Săptămâna 8	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Răspuns clinic conform PUCAI la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în Săptămâna 8	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)
[a] Humira 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0, placebo în Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 [b] Humira 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 [c] Fără a include doza de inducție în regim deschis de Humira de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 [d] Humira 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni [e] Humira 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în fiecare săptămână Nota 1: ambele grupuri cu doză de inducție au primit 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în Săptămâna 4 și Săptămâna 6 Nota 2: S-a considerat că pacienții cu valori lipsă în Săptămâna 8 nu au îndeplinit criteriile finale de evaluare Nota 3: s-a considerat că pacienții cu valori lipsă în Săptămâna 52 sau care au fost randomizați pentru a primi tratament de re-inducție sau de întreținere nu au avut un răspuns conform criteriilor finale de evaluare pentru Săptămâna 52	

Dintre pacienții tratați cu Humira care au primit tratament de re-inducție în timpul perioadei de întreținere, 2/6 (33%) au obținut un răspuns clinic conform FMS în Săptămâna 52.

Calitatea vieții

S-au observat ameliorări semnificative din punct de vedere clinic față de valoarea inițială pentru IMPACT III și pentru scorurile WPAI (Scăderea productivității muncii și limitarea activităților) la grupurile tratate cu Humira.

S-au observat creșteri (ameliorări) semnificative din punct de vedere clinic față de valoarea inițială ale vitezei de creștere în înălțime la grupurile tratate cu adalimumab și creșteri (ameliorări) semnificative din punct de vedere clinic față de valoarea inițială ale indicelui de masă corporală la subiecții cărora li s-a administrat o doză mare de întreținere de maximum 40 mg (0,6 mg/kg) în fiecare săptămână.

Uveită la copii

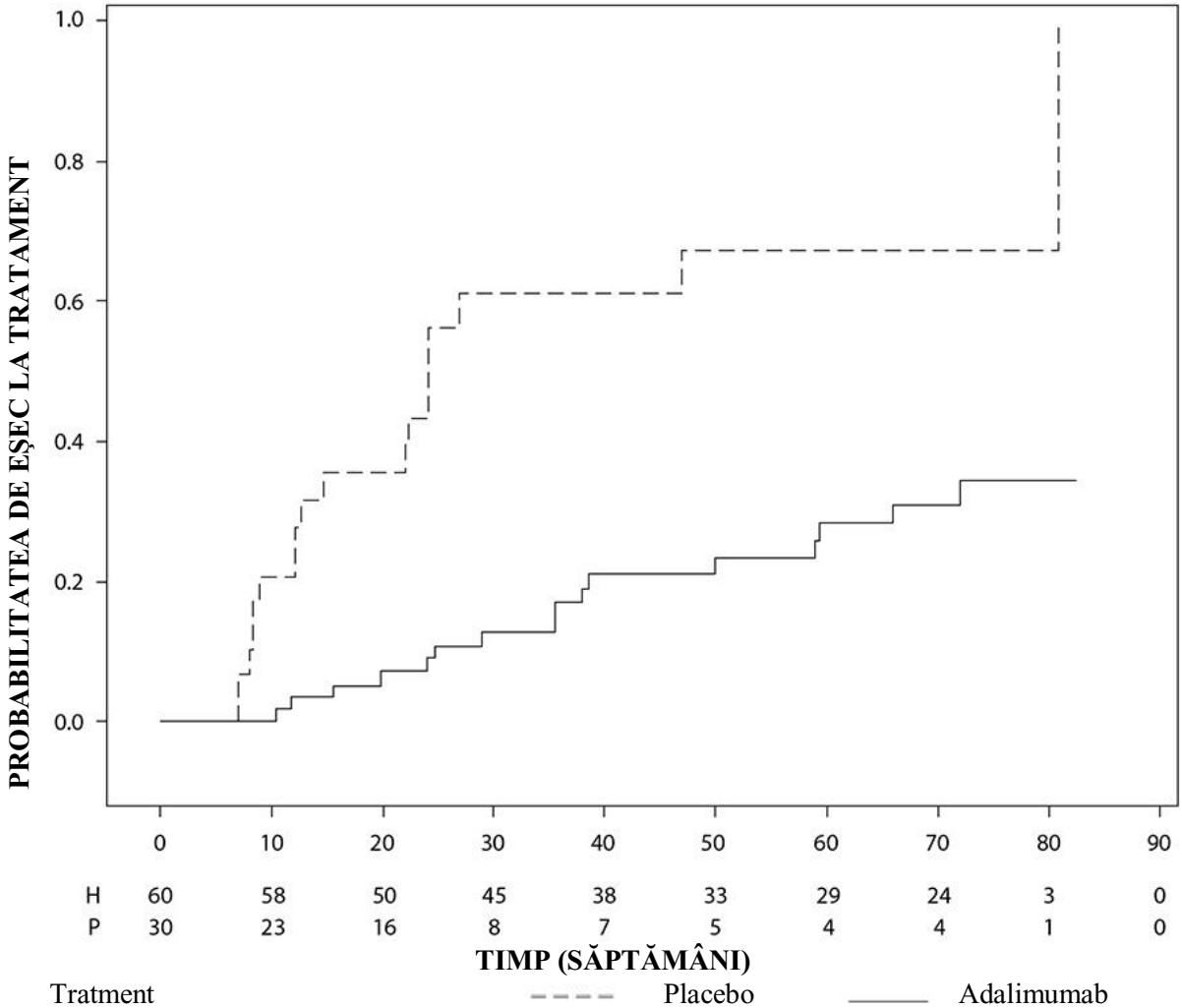
Siguranța și eficacitatea Humira au fost evaluate într-un studiu controlat, dublu orb, randomizat, la 90 pacienți copii cu vârsta de la 2 până la < 18 ani cu AJI activă asociată cu uveită anterioară noninfecțioasă care nu au răspuns la tratamentul cu metotrexat timp de cel puțin 12 săptămâni. Pacienții au primit fie placebo, fie adalimumab 20 mg (dacă aveau < 30 kg) sau adalimumab 40 mg (dacă aveau ≥ 30 kg) la două săptămâni asociat cu doza lor inițială de metotrexat.

Obiectivul primar a fost "timpul până la apariția eșecului la tratament". Criteriile care au caracterizat eșecul la tratament au fost agravarea sau non-ameliorarea susținută a inflamației oculare, ameliorarea parțială cu dezvoltarea comorbidităților oculare susținute sau agravarea comorbidităților oculare, utilizarea neautorizată a medicamentelor concomitente și oprirea tratamentului pe o perioadă lungă de timp.

Răspuns clinic

Adalimumab a întârziat semnificativ timpul până la apariția eșecului la tratament comparativ cu placebo (vezi figura 1, $p < 0,0001$ din testul de tip log rank). Timpul median până la apariția eșecului la tratament a fost de 24,1 săptămâni pentru subiecții tratați cu placebo, în timp ce la subiecții tratați cu adalimumab, timpul median până la apariția eșecului la tratament nu a putut fi estimat deoarece mai puțin de jumătate dintre acești subiecți au prezentat eșec de tratament. Adalimumab a scăzut semnificativ riscul de eșec la tratament cu 75% față de placebo, după cum este demonstrat de rata de risc (SR = 0,25 [IÎ 95%: 0,12; 0,49]).

Figura 2: Curbele Kaplan-Meier sumarizând timpul până la eşec la tratament în studiul privind uveita la copii



Notă: P = Placebo (Număr la risc); H = HUMIRA (Număr la risc).

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Absorbţie şi distribuţie

După administrarea subcutanată a 24 mg/m^2 (maximă de 40 mg) la două săptămâni la pacienţii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară care aveau vârsta între 4 şi 17 ani, media concentraţiilor serice ale adalimumabului, la starea de echilibru, (valori măsurate din săptămâna 20 până în săptămâna 48) a fost de 5,6 ± 5,6 µg/ml (CV 102%) în cazul în care s-a utilizat adalimumab fără metotrexat şi de 10,9 ± 5,2 µg/ml (CV 47,7%) în cazul utilizării concomitente a metotrexatului.

La pacienţii cu AJI forma poliarticulară care aveau vârsta între 2 şi 4 ani sau cu vârsta de 4 ani şi peste şi cu greutatea <15 kg doza de adalimumab 24 mg/m^2, concentraţiile plasmatice medii la starea de echilibru a adalimumab au fost de 6 ± 6,1 µg/ml (101% VC) în cazul în care adalimumab a fost administrat fără metotrexat şi de 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2% VC) în cazul în care s-a utilizat concomitent metotrexat.

După administrarea a 24 mg/m^2 (maxim 40 mg) subcutanat o dată la două săptămâni la pacienţii cu artrită asociată entezitei care aveau vârsta de 6 ani până la 17 ani, concentraţiile serice medii la starea de echilibru ale adalimumab (valori măsurate în Săptămâna 24) au fost de 8,8 ± 6,6 µg/ml atunci când adalimumab s-a administrat fără metotrexat şi de 11,8 ± 4,3 µg/ml atunci când s-a administrat concomitent cu metotrexat.

După administrarea subcutanată a 0,8 mg/kg (maxim 40 mg) o dată la două săptămâni la copii și adolescenți cu psoriazis în plăci cronic, media ± DS la starea de echilibru a concentrației minime de adalimumab a fost de aproximativ 7,4 ± 5,8 µg/ml (79% CV).

Expunerea la adalimumab a pacienților adolescenți cu HS a fost stabilită cu ajutorul modelării și simulării farmacocinetice populaționale pe baza indicatorilor farmacocinetici la pacienți copii în alte indicații (psoriazis la copii, artrită juvenilă idiopatică, boală Crohn la copii și artrită asociată entezitei). La pacienții adolescenți cu HS doza recomandată este de 40 mg la două săptămâni. Deoarece expunerea la adalimumab poate fi influențată de greutate, adolescenții care au greutate mai mare și care nu au un răspuns corespunzător pot să beneficieze de doza recomandată la adulți de 40 mg săptămânal.

La pacienţii copii şi adolescenţi cu boală Crohn moderată până la severă, doza de inducţie de tip deschis de adalimumab a fost de 160/80 mg sau 80/40 mg în săptămânile 0 şi respectiv 2, în funcţie de greutatea corporală cu limita de 40 kg. În Săptămâna 4, pacienţii au fost randomizaţi 1:1 în grupuri de tratament de întreţinere în funcţie de greutatea corporală, fie la doza standard (40/20 mg la două săptămâni) fie la doza redusă (20/10 mg la două săptămâni). Media (± DS) concentraţiilor serice minime de adalimumab atinse în săptămâna 4 a fost 15,7 ± 6,6 µg/ml pentru pacienţii cu greutatea ≥ 40 kg (160/80 mg) şi 10,6 ± 6,1 µg/ml pentru pacienţii cu greutatea < 40 kg (80/40 mg).

Pentru pacienţii care au menţinut tratamentul randomizat, media (± DS) concentraţiilor minime de adalimumab în săptămâna 52 a fost 9,5 ± 5,6 µg/ml pentru grupul cu doză standard şi 3,5 ± 2,2 µg/ml pentru grupul cu doză redusă. Concentraţiile medii minime au fost menţinute la pacienţii care au continuat să primească tratament cu adalimumab o dată la două săptămâni timp de 52 săptămâni. Pentru pacienţii care au crescut doza de la o dată la două săptămâni la doza săptămânală, media (± DS) concentraţiilor serice ale adalimumab în săptămâna 52 au fost 15,3 ± 11,4 µg/ml (40/20 mg, săptămânal) şi de 6,7 ± 3,5 µg/ml (20/10 mg, săptămânal).

Expunerea la adalimumab a pacienților copii și adolescenți cu uveită a fost stabilită cu ajutorul modelării și simulării farmacocinetice populaționale pe baza indicatorilor farmacocinetici la pacienți pediatrici în alte indicații (psoriazis la copii, artrită juvenilă idiopatică, boală Crohn la copii și artrită asociată entezitei). Nu sunt disponibile date clinice privind expunerea în cazul utilizării unei doze de încărcare la copii cu vârsta < 6 ani. Datele anticipate privind expunerile indică faptul că, în absența metotrexatului, doza de încărcare poate duce la o creștere inițială a expunerii sistemice.

Relația expunere-răspuns la copii și adolescenți
Pe baza datelor din studiile clinice efectuate la pacienții cu AJI (AJIp și AAE), s-a stabilit o relație expunere-răspuns între concentrațiile plasmatice și răspunsul ACR 50 pediatric. Concentrația plasmatică aparentă a adalimumab care determină jumătate din probabilitatea maximă din răspuns ACR 50 pediatric (EC50) a fost de 3 µg/ml (IÎ 95%: 1-6 µg/ml).

Relația expunere-răspuns între concentrația de adalimumab și eficacitate la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis în plăci cronic sever a fost stabilită pentru PASI 75 și respectiv PGA normal sau minim. PASI 75 și PGA normal sau minim au crescut cu creșterea concentrației de adalimumab, ambele cu o EC50 aparentă similară de aproximativ 4,5 µg/ml (IÎ 95% 0,4-47,6 și respectiv 1,9-10,5).

Adulți

După administrarea subcutanată a unei doze unice de 40 mg, absorbţia şi distribuţia adalimumab a fost lentă, cu atingerea concentraţiilor plasmatice maxime după aproximativ 5 zile de la administrare. Biodisponibilitatea absolută medie a adalimumab estimată din trei studii în urma administrării unei doze unice subcutanate de 40 mg, a fost de 64%. După administrarea de doze unice intravenoase variind între 0,25 şi 10 mg/kg, concentraţiile au fost proporţionale cu doza. După doze de 0,5 mg/kg (~40 mg), clearance-ul a variat între 11 şi 15 ml/oră, volumul de distribuţie (V_{ss}) a variat între 5 şi

6 litri, iar timpul de înjumătăţire mediu de fază terminală a fost de aproximativ două săptămâni. Concentraţiile de adalimumab din lichidul sinovial la mai mulţi pacienţi cu poliartrită reumatoidă a variat între 31-96% din concentraţiile plasmatice.

După administrarea subcutanată a 40 mg adalimumab la două săptămâni la pacienţii adulţi cu poliartrită reumatoidă (PR), media concentraţiilor înainte de următoarea doză, la starea de echilibru, a fost de aproximativ 5 μg/ml (fără administrarea concomitentă de metotrexat) şi respectiv de 8 până la 9 μg/ml (cu administrarea concomitentă de metotrexat). Concentraţiile plasmatice înainte de următoarea doză de adalimumab la starea de echilibru au crescut aproape proporţional cu doza, după administrarea subcutanată a 20, 40 şi 80 mg la două săptămâni şi săptămânal.

La pacienţii adulţi cu psoriazis, media la starea de echilibru a concentraţiei minime a fost de 5 μg/ml în timpul tratamentului cu adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni în monoterapie.

Pacienţii adulţi cu hidradenită supurativă care au primit o doză de 160 mg Humira în Săptămâna 0 urmată de 80 mg în Săptămâna 2 au atins concentraţii serice ale adalimumab de aproximativ 7 μg/ml până la 8 μg/ml în Săptămâna 2 şi Săptămâna 4. În timpul tratamentului cu adalimumab 40 mg săptămânal, media la starea de echilibru a concentraţiei minime din Săptămâna 12 până în Săptămâna 36 a fost de aproximativ 8 μg/ml până la 10 μg/ml.

La pacienţii cu boala Crohn, se ating concentraţii plasmatice de adalimumab înaintea următoarei doze de aproximativ 5,5 μg/ml în timpul perioadei de iniţiere la doza de încărcare Humira 80 mg în Săptămâna 0 urmată de Humira 40 mg în Săptămâna 2. La doza de încărcare Humira 160 mg în Săptămâna 0 urmată de Humira 80 mg în Săptămâna 2, se ating concentraţii plasmatice de adalimumab înaintea următoarei doze de aproximativ 12 μg/ml în timpul perioadei de iniţiere. S-a observat la pacienţii cu boală Crohn care au primit o doză de întreţinere Humira 40 mg la două săptămâni, o medie a concentraţiilor înainte de următoarea doză, la starea de echilibru, de aproximativ 7 μg/ml.

După administrarea subcutanată a unei doze în funcţie de greutatea corporală de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni la copii şi adolescenţi cu colită ulcerativă, media concentraţiilor serice ale adalimumabului, la starea de echilibru, a fost de 5,01±3,28 μg/ml în Săptămâna 52. Pentru pacienţii cărora li s-a administrat o doză de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în fiecare săptămână, media concentraţiilor serice ale adalimumabului, la starea de echilibru, (± SD) a fost de 15,7±5,60 μg/ml în Săptămâna 52.

La pacienţii adulţi cu uveită, o doză de încărcare de adalimumab 80 mg în Săptămâna 0 urmată de adalimumab 40 mg la două săptămâni în Săptămâna 1, a avut ca rezultat concentraţii minime la starea de echilibru de aproximativ 8 până la 10 μg/ml.

Modelarea şi simularea farmacocinetică şi farmacocinetică/farmacodinamică a populaţiei au anticipat expunerea şi eficacitatea adalimumabului ca fiind comparabile la pacienţii trataţi cu 80 mg la două săptămâni atunci când s-a comparat cu administrarea a 40 mg în fiecare săptămână (inclusiv pacienţi adulţi cu PR, HS, CU, BC sau Ps, şi pacienţi copii şi adolescenţi cu greutatea ≥ 40 kg cu BC şi CU).

Eliminare

Analizele farmacocinetice populaţionale cu date de la peste 1300 pacienţi au dezvăluit o tendinţă către un clearance aparent mai mare al adalimumab odată cu creşterea greutăţii corporale. După ajustarea dozei în funcţie de diferenţele de greutate, sex şi vârstă au părut să aibă un efect minim asupra clearance-ului de adalimumab. Nivelurile concentraţiilor plasmatice de adalimumab liber (nelegat de anticorpii anti-adalimumab, AAA) s-a constatat a fi mai mici la pacienţii cu AAA măsurabili.

Insuficienţă hepatică sau renală

Humira nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică sau renală.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Datele non-clinice din studii de toxicitate după doză unică, de toxicitate după doze repetate şi de genotoxicitate, nu au evidenţiat nici un risc special la om.

Un studiu de toxicitate asupra dezvoltării embrio-fetale/evoluţiei perinatale a fost efectuat la maimuţe cynomolgus cu doze de 0, 30 şi 100 mg/kg (9-17 maimuţe/grup) şi nu a evidenţiat leziuni ale feţilor datorate administrării adalimumab. Nici studiile de carcinogenicitate şi nici o evaluare standard a fertilităţii şi a toxicităţii postnatale nu au fost efectuate cu adalimumab din cauza lipsei unor modele corespunzătoare pentru un anticorp cu reactivitate încrucişată limitată pentru TNF-ul rozătoarelor şi din cauza prezenţei unor anticorpi neutralizanţi la rozătoare.

6. PROPRIETĂTI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Manitol
Acid citric monohidrat
Citrat de sodiu
Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat
Hidrogenofosfat de disodiu dihidrat
Clorură de sodiu
Polisorbat 80
Hidroxid de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilităţi

În absenţa studiilor privind compatibilitatea, acest produs medicamentos nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela. A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Humira 40 mg soluţie injectabilă în flacon de unică folosinţă (sticlă de tip I), fixată cu dop din cauciuc, sistem de prindere din aluminiu şi sistem etanş de închidere de tip flip-off.

1 ambalaj cu 2 cutii, fiecare conţinând:
1 flacon (0,8 ml soluţie sterilă), 1 seringă sterilă goală, 1 ac, un adaptor pentru flacon şi 2 tampoane cu alcool.

6.6 Precauţii speciale privind eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

8. NUMĂRUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/03/256/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: 08 Septembrie 2003
Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: 08 Septembrie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Humira 40 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută
Humira 40 mg soluţie injectabilă în pen preumplut

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Humira 40 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută
Fiecare seringă preumplută de 0,8 ml conţine adalimumab 40 mg.

Humira 40 mg soluţie injectabilă în pen preumplut
Fiecare pen preumplut de 0,8 ml conţine adalimumab 40 mg.

Adalimumabul este un anticorp monoclonal uman recombinant produs pe celulele ovariene de hamster chinezesc.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluţie injectabilă. (injecție)

Soluţie limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Poliartrită reumatoidă

Humira în asociere cu metotrexat este indicat în:

- tratamentul poliartritei reumatoide active, moderată până la severă, la pacienţii adulţi, atunci când răspunsul la medicamentele anti-reumatice modificatoare de boală, inclusiv metotrexat, este inadecvat.
- tratamentul poliartritei reumatoide active, severe şi progresive, la pacienţii adulţi netrataţi anterior cu metotrexat.

Humira poate fi administrat în monoterapie în caz de intoleranţă la metotrexat sau atunci când tratamentul continuu cu metotrexat este inadecvat.

S-a demonstrat că Humira reduce rata progresiei distrucţiei articulare evidenţiată radiologic şi ameliorează funcţionalitatea articulară, atunci când este administrat în asociere cu metotrexat.

Artrită juvenilă idiopatică

Artrită juvenilă idiopatică, forma poliarticulară

Humira în asociere cu metotrexat este indicat în tratamentul artritei juvenile idiopatice forma poliarticulară, la pacienţii cu vârsta de 2 ani şi peste, atunci când răspunsul la unul sau mai multe medicamente anti-reumatice modificatoare de boală (MARMB) a fost inadecvat. Humira poate fi administrat în monoterapie în caz de intoleranţă la metotrexat sau atunci când tratamentul continuu cu metotrexat este inadecvat (vezi pct. 5.1 pentru eficacitatea în monoterapie). Nu a fost studiată utilizarea Humira la pacienţii cu vârsta sub 2 ani.

Artrită asociată entezitei

Humira este indicat în tratamentul artritei asociată entezitei la pacienţi cu vârsta de 6 ani şi peste, care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convenţional sau care au intoleranţă la acest tratament (vezi pct. 5.1).

Spondiloartrită axială

Spondilită anchilozantă (SA)

Humira este indicat în tratamentul spondilitei anchilozante active severe, la pacienţi adulţi, atunci când răspunsul la tratamentul convenţional este inadecvat.

Spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante

Humira este indicat în tratamentul adulţilor cu spondiloartrită axială severă fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante dar cu semne obiective de inflamaţie manifestate prin valori crescute ale PCR şi/sau RMN, care au avut un răspuns inadecvat sau intoleranţă la antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) .

Artrită psoriazică

Humira este indicat în tratamentul artritei psoriazice active şi progresive, la pacienţii adulţi, atunci când răspunsul la medicamentele anti-reumatice modificatoare de boală este inadecvat. La pacienţii cu subtipul de boală poliarticulară simetrică s-a demonstrat prin folosirea razelor X că Humira reduce rata de progresie a afectării articulaţiilor periferice (vezi pct. 5.1) şi îmbunătăţeşte activitatea fizică.

Psoriazis

Humira este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienţi adulţi care sunt eligibili pentru tratamentul sistemic.

Psoriazis în plăci la copii şi adolescenţi

Humira este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii şi adolescenţi cu vârsta începând de la 4 ani care nu au răspuns corespunzător sau care nu au fost eligibili pentru tratamentul topic şi fototerapii.

Hidradenită supurativă (HS)

Humira este indicat pentru tratamentul hidradenitei supurative (acnee inversă) active, moderată până la severă la pacienţii adulţi şi adolescenţi de la vârsta de 12 ani care nu au răspuns corespunzător la tratamentul sistemic convenţional pentru HS (vezi pct. 5.1 şi 5.2).

Boală Crohn

Humira este indicat în tratamentul bolii Crohn active, forma moderată până la severă, la pacienţii adulţi care nu au răspuns la un tratament corespunzător şi complet cu medicamente corticosteroidiene şi/sau imunosupresoare; sau la pacienţii care au intoleranţă la acest tratament sau cărora le este contraindicat din motive medicale.

Boală Crohn la copii

Humira este indicat pentru tratamentul bolii Crohn active, forma moderată până la severă, la copii (de la vârsta de 6 ani) atunci când nu au răspuns la tratamentul convenţional, inclusiv la tratamentul nutriţional iniţial şi la medicamente corticosteroidiene şi/sau imunosupresoare, sau la pacienţii care au intoleranţă la aceste tratamente sau cărora le sunt contraindicate.

Colita ulcerativă

Humira este indicat în tratamentul colitei ulcerative active, forma moderată până la severă, la pacienţii adulţi care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convenţional, inclusiv la corticosteroizi şi 6-mercaptopurină (6-MP) sau azatioprină (AZA) sau care au intoleranţă la aceste tratamente sau cărora aceste tratamente le sunt contraindicate din motive medicale.

Colita ulcerativă la copii şi adolescenţi

Humira este indicat în tratamentul colitei ulcerative active, forma moderată până la severă, la pacienți copii și adolescenți (de la vârsta de 6 ani) care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convențional, inclusiv la corticosteroizi și/sau 6-mercaptopurină (6-MP) sau azatioprină (AZA), sau care au intoleranță la aceste tratamente sau cărora aceste tratamente le sunt contraindicate din motive medicale.

Uveită

Humira este indicat pentru tratamentul uveitei non-infecțioase, intermediare, posterioare și panuveitei la pacienții adulți care nu au avut un răspuns adecvat la corticosteroizi, la pacienții care necesită scăderea progresivă a dozelor de corticosteroizi sau pentru care nu este potrivit tratamentul cu corticosteroizi.

Uveită la copii

Humira este indicat pentru tratamentul uveitei anterioare non-infecțioase cronice la copii cu vârsta de la 2 ani care nu au avut un răspuns adecvat sau au intoleranță la tratamentul conventional, sau pentru care tratamentul convențional este inadecvat.

4.2 Doze şi mod de administrare

Tratamentul cu Humira trebuie iniţiat şi supravegheat de medici specialişti cu experienţă în diagnosticarea şi tratamentul afecţiunilor pentru care este indicat Humira. Înainte de iniţierea tratamentului cu Humira, medicii oftalmologi sunt sfătuiţi să se consulte cu un astfel de medic specialist cu experienţă în aceste cazuri (vezi pct. 4.4). Pacienţii trataţi cu Humira trebuie să primească un Card de avertizare al pacientului.

După instruirea corespunzătoare asupra tehnicii de injectare, pacienţii pot să-şi autoadministreze Humira dacă medicul lor consideră că acest lucru este adecvat şi dacă se asigură supravegherea medicală în funcţie de necesităţi.

În timpul tratamentului cu Humira, terapiile concomitente (de exemplu medicamentele corticosteroidiene şi/sau imunomodulatoare) trebuie optimizate.

Doze

Poliartrită reumatoidă

Doza de Humira recomandată pentru pacienţii adulţi cu poliartrită reumatoidă este de 40 mg adalimumab administrată o dată la două săptămâni, ca doză unică, printr-o injecţie subcutanată. Tratamentul cu metotrexat trebuie continuat pe durata tratamentului cu Humira.

Tratamentul cu glucocorticoizi, salicilaţi, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene sau analgezice poate fi continuat pe durata tratamentului cu Humira. În ceea ce priveşte asocierea cu medicamente antireumatice modificatoare de boală, în afară de metotrexat, vezi pct. 4.4 şi 5.1.

Atunci când este utilizat în monoterapie, unii pacienţi care prezintă o diminuare a răspunsului la Humira 40 mg la două săptămâni, pot beneficia de creşterea dozei de adalimumab la 40 mg, o dată pe săptămână sau 80 mg la două săptămâni.

Datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este obținut, de obicei, în cursul a 12 săptămâni de tratament. Continuarea tratamentului trebuie reevaluată în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade.

Humira poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Întreruperea administrării

Întreruperea administrării dozei poate fi necesară, de exemplu înainte de intervenţii chirurgicale sau dacă apare o infecţie gravă.

Datele disponibile sugerează că reintroducerea tratamentului cu Humira după o întrerupere de 70 zile sau mai lungă, determină un răspuns clinic de aceeaşi amploare şi un profil de siguranţă similar cu cel observat înainte de întreruperea administrării.

Spondilită anchilozantă, spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante şi artrită psoriazică

Doza de Humira recomandată pentru pacienţii cu spondilită anchilozantă, spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante şi pentru pacienţii cu artrită psoriazică este de 40 mg adalimumab administrată o dată la două săptămâni, ca doză unică, printr-o injecţie subcutanată.

Datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este obţinut, de obicei, în cursul a 12 săptămâni de tratament. Continuarea tratamentului trebuie reevaluată în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade.

Psoriazis

Doza de Humira recomandată la adulţi este de 80 mg administrată subcutanat ca doză iniţială, urmată de 40 mg administrate subcutanat la fiecare două săptămâni începând la o săptămână după doza iniţială.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie reevaluată atent în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade.

După 16 săptămâni, pacienţii care nu au avut un răspuns adecvat la utilizarea Humira 40 mg la două săptămâni pot beneficia de o creştere a dozei la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni. Beneficiile şi riscurile continuării tratamentului cu 40 mg administrat săptămânal sau 80 mg la două săptămâni trebuie reevaluate atent în cazul unui pacient care nu răspunde adecvat după creşterea frecvenţei dozei (vezi pct. 5.1). Dacă se obţine un răspuns adecvat la doza de 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni, doza poate fi scăzută ulterior la 40 mg la două săptămâni.

Humira poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Hidradenită supurativă

Doza recomandată de Humira la pacienţii adulţi cu hidradenită supurativă (HS) este iniţial de 160 mg în Ziua 1 (administrată sub formă de patru injecţii a 40 mg într-o zi sau sub formă de două injecţii a 40 mg pe zi, două zile consecutive), urmată de 80 mg două săptămâni mai târziu în Ziua 15 (administrată sub formă de două injecţii a 40 mg într-o zi). Două săptămâni mai târziu (Ziua 29) se continuă cu o doză de 40 mg în fiecare săptămână sau 80 mg la două săptămâni (administrată sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi). Dacă este necesar se poate continua tratamentul cu antibiotice în timpul tratamentului cu Humira. Se recomandă ca în timpul tratamentului cu Humira, pacienţii să spele zilnic leziunile de HS cu un antiseptic local.

Continuarea tratamentului după 12 săptămâni trebuie reconsiderată atent la pacienţii care nu au nicio ameliorare în această perioadă.

Dacă trebuie întrerupt tratamentul, se poate reintroduce Humira 40 mg în fiecare săptămână sau 80 mg la două săptămâni (vezi pct. 5.1).

Beneficiul şi riscul pe termen lung al tratamentului trebuie să fie re-evaluate periodic (vezi pct 5.1).

Humira poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Boală Crohn

La iniţierea tratamentului, doza de Humira recomandată pentru pacienţii adulţi cu boala Crohn moderată până la severă este de 80 mg în săptămâna 0 urmată de 40 mg în săptămâna 2. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, se poate utiliza doza de 160 mg în Sătămâna 0 (administrată sub forma a patru injecţii a 40 mg într-o zi sau două injecţii a 40 mg pe zi, două zile consecutiv), urmată de 80 mg în săptămâna 2 (administrată sub forma a două injecții a 40 mg într-o zi), cu atenţionarea că riscul apariţiei reacţiilor adverse este mai mare la iniţierea tratamentului.

După tratamentul de inducție, doza recomandată este de 40 mg la interval de două săptămâni, sub forma injecţiei subcutanate. Altă variantă, dacă un pacient a întrerupt tratamentul cu Humira şi semnele şi simptomele bolii au reapărut, Humira se poate readministra. Experienţa privind readministrarea după mai mult de 8 săptămâni de la ultima doză este limitată.

În timpul tratamentului de întreţinere, se poate scădea treptat doza de corticosteroizi se conform ghidurilor de practică medicală.

Unii pacienţi care au avut un răspuns redus la tratamentul cu Humira 40 mg la două săptămâni pot beneficia de o creştere a dozei de Humira la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Unii pacienţi care nu au răspuns la tratament până în Săptămâna 4 pot beneficia de un tratament continuu de întreţinere până în Săptămâna 12. Continuarea tratamentului trebuie reconsiderată atent la pacienţii care nu au răspuns în această perioadă.

Humira poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Colită ulcerativă

Dozele de Humira recomandate în faza de inducţie pentru pacienţii adulţi cu colită ulcerativă forma moderată până la severă, este de 160 mg în Săptămâna 0 (administrată sub forma a patru injecţii a 40 mg într-o zi sau două injecţii pe zi, timp de două zile consecutive) şi 80 mg în Săptămâna 2 (administrată sub forma a două injecții a 40 mg într-o zi). După iniţierea tratamentului, doza recomandată este de 40 mg la două săptămâni prin injecţii subcutanate.

În timpul tratamentului de menţinere, se poate scădea treptat doza de corticosteroizi conform ghidurilor de practică medicală.

Unii pacienţi care au avut un răspuns insuficient la tratamentul cu Humira 40 mg la două săptămâni pot beneficia de o creştere a dozei de Humira la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Datele disponibile arată că răspunsul clinic se obţine de obicei în 2-8 săptămâni de tratament. Tratamentul cu Humira nu trebuie continuat la pacienţii care nu au răspuns la tratament în această perioadă.

Humira poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Uveită

Doza de Humira inițială recomandată pentru pacienții adulți cu uveită este de 80 mg, urmată de o doză de 40 mg administrată o dată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială. Experiența legată de inițierea tratamentului cu Humira în monoterapie este limitată. Tratamentul cu Humira poate fi inițiat în asociere cu corticosteroizi și/sau cu alte medicamente imunomodulatoare non-biologice. Doza de corticosteroizi administrată concomitent poate fi scăzută treptat, în conformitate cu practica clinică, după două săptămâni de la inițierea tratamentului cu Humira.

Se recomandă ca beneficiile și riscurile continuării tratamentului pe termen lung să fie evaluate anual (vezi pct. 5.1).

Humira poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Populaţii speciale

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficienţă renală şi/sau hepatică

Humira nu a fost studiat în cadrul acestor populaţii de pacienţi. Nu se pot face recomandări asupra dozei.

Copii şi adolescenţi

Artrită juvenilă idiopatică

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară de la 2 ani

Doza de Humira recomandată pentru pacienţii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară cu vârsta de la 2 ani se stabilește în funcție de greutate (Tabelul 1). Humira se administrează injectabil subcutanat la două săptămâni.

Tabelul 1. Doza de Humira la pacienţi cu Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară

Greutate pacient	Doza
10 kg până la < 30 kg	20 mg la două săptămâni
≥ 30 kg	40 mg la două săptămâni

Datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este obţinut, de regulă, în cursul a 12 săptămâni de tratament. Continuarea tratamentului trebuie reevaluată atent în cazul pacienţilor care nu răspund la tratament în această perioadă.

Pentru această indicaţie, nu există date relevante privind utilizarea Humira la pacienţi cu vârsta mai mică de 2 ani

Humira poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Artrită asociată entezitei

Doza de Humira recomandată pentru pacienţii cu artrită asociată entezitei cu vârsta de la 6 ani se stabileşte în funcţie de greutate (Tabelul 2). Humira se administrează o dată la două săptămâni prin injecţie subcutanată.

Tabelul 2. Doza de Humira la pacienți cu artrită asociată entezitei

Greutate pacient	Doza
15 kg până la < 30 kg	20 mg la două săptămâni
≥ 30 kg	40 mg la două săptămâni

Humira nu a fost studiat la pacienţii cu artrită asociată entezitei cu vârsta mai mică de 6 ani.

Humira poate fi disponibil şi cu alte concentraţii şi/sau sub alte forme de prezentare în funcţie de nevoile individuale de tratament.

Artrita psoriazică şi spondiloartrita axială inclusiv spondilita anchilozantă

Pentru indicaţiile spondilita anchilozantă şi artrita psoriazică nu există date relevante privind utilizarea Humira la copii.

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

Doza de Humira recomandată pentru pacienții cu psoriazis în plăci cu vârsta între 4 ani și 17 ani se stabilește în funcție de greutate (Tabelul 3). Humira se administrează prin injecţie subcutanată.

Tabelul 3. Doza de Humira la copii cu psoriazis în plăci

Greutate pacient	Doza
15 kg până la < 30 kg	Doza de inducție de 20 mg, urmată de doza de 20 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială
≥ 30 kg	Doza de inducție de 40 mg, urmată de doza de 40 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie atent evaluată la pacienţii care nu răspund la tratament în această perioadă.

Dacă este indicată reluarea tratamentului cu Humira, trebuie urmate recomandările de mai sus referitoare la doză şi la durata tratamentului.

Siguranța Humira la pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci a fost evaluată pentru o perioadă medie de 13 luni.

Pentru această indicaţie, nu există date relevante privind utilizarea Humira la copii cu vârsta mai mică de 4 ani.

Humira poate fi disponibil şi cu alte concentraţii şi/sau sub alte forme de prezentare în funcţie de nevoile individuale de tratament.

Hidradenită supurativă la adolescenți (de la vârsta de 12 ani, cu greutatea de cel puțin 30 kg)

Nu s-au desfășurat studii clinice cu Humira la pacienții adolescenți cu HS. Doza de Humira la acești pacienți a fost stabilită conform modelării și simulării farmacocinetice (vezi pct 5.2).

Doza de Humira recomandată este de 80 mg în săptămâna 0 urmată de 40 mg la două săptămâni începând cu săptămâna 1 prin injecție subcutanată.

La pacienții adolescenți care nu au răspuns corespunzător la Humira 40 mg la două săptămâni, se poate lua în considerare o creștere a dozei la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Dacă este necesar se poate continua tratamentul cu antibiotice în timpul tratamentului cu Humira. Se recomandă ca în timpul tratamentului cu Humira, pacienții să spele zilnic leziunile de HS cu un antiseptic local.

Continuarea tratamentului după 12 săptămâni trebuie reconsiderată atent la pacienții care nu au nicio ameliorare în timpul acestei perioade de timp.

Dacă este necesară întreruperea tratamentului cu Humira, acesta poate fi reluat ulterior, dacă este cazul.

Beneficiul și riscul continuării pe termen lung al tratamentului trebuie să fie evaluate periodic (vezi datele pentru adulți la pct 5.1).

Pentru copiii cu vârsta mai mică de 12 ani, utilizarea Humira nu este relevantă pentru această indicație.

Humira poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Boala Crohn la copii și adolescenți

Doza de Humira recomandată la pacienții cu boala Crohn cu vârsta între 6 ani și 17 ani se stabilește în funcție de greutatea pacientului (Tabelul 4). Humira se administrează prin injecție subcutanată.

Tabelul 4. Doza de Humira la copii cu boala Crohn

Greutate pacient	**Doza de inducție**	**Doza de menținere începând cu Săptămâna 4**
< 40 kg	• 40 mg în săptămâna 0 și 20 mg în săptămâna 2 În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, cu conștientizarea faptului că riscul de evenimente adverse poate fi mai mare atunci când se utilizează o doză mai mare de inducție, poate fi utilizată următoarea doză: • 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2	20 mg la două săptămâni
≥ 40 kg	• 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg săptămâna 2 În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, cu conștientizarea faptului că riscul de evenimente adverse poate fi mai mare atunci când se utilizează o doză mai mare de inducție, poate fi utilizată următoarea doză: • 160 mg în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2	40 mg la două săptămâni

Pacienții care nu au avut un răspuns adecvat, pot beneficia de creșterea dozei:

- < 40 kg: 20 mg săptămânal
- ≥ 40 kg: 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni

Continuarea tratamentului trebuie atent evaluată la pacienţii care nu răspund la tratament până în săptămâna 12.

Pentru această indicaţie nu există date relevante privind utilizarea Humira la copii cu vârsta mai mică de 6 ani.

Humira poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Colita ulcerativă la copii și adolescenți

Doza de Humira recomandată pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani cu colită ulcerativă se stabilește în funcție de greutatea corporală (Tabelul 5). Humira se administrează prin injecție subcutanată.

Tabelul 5. Doza de Humira pentru pacienți copii și adolescenți cu colită ulcerativă

Greutatea pacientului	Doza de inducție	Doza de întreţinere începând cu Săptămâna 4*
< 40 kg	• 80 mg în Săptămâna 0 (administrată sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) și • 40 mg în Săptămâna 2 (administrată sub formă de o injecție a 40 mg)	• 40 mg la două săptămâni
≥ 40 kg	• 160 mg în Săptămâna 0 (administrată sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau de două injecții a 40 mg pe zi timp de două zile consecutive) și • 80 mg în Săptămâna 2 (administrată sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi)	• 80 mg la două săptămâni

* Pacienții copii și adolescenți care împlinesc vârsta de 18 ani în timpul tratamentului cu Humira ar trebuie să continue cu doza de întreținere prescrisă.

Continuarea tratamentului peste 8 săptămâni trebuie evaluată cu atenție la pacienții care nu răspund la tratament în această perioadă.

Pentru această indicație, nu există date relevante privind utilizarea Humira la copii cu vârsta mai mică de 6 ani.

Humira poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Copii și adolescenți cu uveită

Doza de Humira recomandată la pacienții copii cu uveită cu vârsta începând de la 2 ani se stabilește în funcție de greutatea pacientului (Tabelul 6). Humira se administrează prin injecţie subcutanată.

La copii și adolescenți cu uveită, nu există date privind utilizarea tratamentului cu Humira fără tratament asociat cu metotrexat.

Tabelul 6. Doza de Humira la pacienți copii cu uveită

Greutate pacient	Doza
< 30 kg	20 mg la două săptămâni asociat cu metotrexat
≥ 30 kg	40 mg la două săptămâni asociat cu metotrexat

Atunci când se inițiază tratamentul cu Humira, o doză de încărcare de 40 mg pentru pacienții cu greutatea < 30 kg sau 80 mg pentru pacienții cu greutatea ≥ 30 kg poate fi administrată cu o săptămână înainte de începerea tratamentului de menținere. Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea unei doze de încărcare cu Humira la copii cu vârsta < 6 ani (vezi pct. 5.2).

Pentru această indicație, utilizarea medicamentului Humira la copii cu vârsta mai mică de 2 ani nu este relevantă.

Se recomandă ca beneficiul și riscul continuării tratamentului pe termen lung să fie evaluate anual (vezi pct. 5.1).

Humira poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Mod de administrare

Humira se administrează subcutanat. Instrucţiuni complete privind administrarea sunt disponibile în prospect.

Humira este disponibil și cu alte concentrații și sub alte forme de prezentare

4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

Tuberculoză activă sau alte infecţii grave cum sunt stări septice şi infecţii oportuniste (vezi pct. 4.4).

Insuficienţă cardiacă moderată până la severă (clasa III/IV NYHA) (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Denumirea și numărul lotului medicamentului administrat trebuie să fie înregistrate în mod clar în vederea îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice.

Infecţii

Pacienţii care utilizează antagonişti TNF au un risc crescut de apariţie a infecţiilor severe. Alterarea funcţiei pulmonare creşte riscul de apariţie a infecţiilor. Prin urmare, pacienţii trebuie monitorizaţi atent în vederea detectării infecţiilor, inclusiv a tuberculozei, înainte, în timpul şi după tratamentul cu Humira. Deoarece eliminarea adalimumabului poate dura până la patru luni, monitorizarea trebuie continuată pe întreg parcursul acestei perioade.

Tratamentul cu Humira nu trebuie iniţiat în cazul pacienţilor cu infecţii active, inclusiv infecţii cronice sau localizate, până când acestea nu sunt controlate. Înainte de începerea tratamentului cu Humira, trebuie luate în considerare riscul şi beneficiile tratamentului în cazul pacienţilor care au fost expuşi la tuberculoză şi a pacienţilor care au călătorit în zone cu risc crescut de tuberculoză sau zone endemice

de micoze, cum ar fi histoplasmoză, coccidioidomicoză sau blastomicoză (vezi *Alte Infecţii oportuniste*).

Pacienţii care dezvoltă o nouă infecţie pe durata tratamentului cu Humira trebuie monitorizaţi atent şi supuşi unei evaluări complete a diagnosticului. Administrarea Humira trebuie întreruptă dacă un pacient prezintă o nouă infecţie gravă sau sepsis şi trebuie început un tratament adecvat antimicrobian sau antimicotic, până când infecţia este controlată. Este necesară prudenţă din partea medicilor atunci când trebuie să se ia în considerare recomandarea tratamentului cu Humira la pacienţii cu antecedente de infecţii recidivante sau cu boli de fond care pot predispune la infecţii, inclusiv utilizarea concomitentă a medicamentelor imunosupresoare.

Infecţii grave

S-au raportat infecţii grave, inclusiv sepsis cauzat de infecţii bacteriene, micobacteriene, infecţii micotice invazive, parazitare, virale, sau alte infecţii oportuniste cum sunt listerioza, legioneloza şi pneomocistoza, la pacienţii care utilizează Humira.

Alte infecţii grave raportate în studii clinice sunt pneumonia, pielonefrita, artrita septică şi septicemia. S-au raportat spitalizări sau decese ca urmare a infecţiilor.

Tuberculoză

Au fost raportate cazuri de tuberculoză, inclusiv reactivarea şi debutul tuberculozei la pacienţii care utilizează Humira. Raportările includ cazuri de tuberculoză pulmonară şi extrapulmonară (ca de exemplu forma diseminată).

Înainte de iniţierea tratamentului cu Humira, toţi pacienţii trebuie evaluaţi pentru depistarea tuberculozei active şi inactive (“latente”). Această evaluare trebuie să includă un control medical detaliat al pacienţilor, care să cuprindă antecedente privind tuberculoza sau un posibil contact anterior cu persoane cu tuberculoză activă, precum şi tratament imunosupresor anterior şi/sau prezent. Testele de screening adecvate (de exemplu intradermoreacţia la tuberculină şi radiografia toracică) trebuie efectuate la toţi pacienţii (se pot aplica recomandări locale). Este recomandat ca efectuarea acestor teste şi rezultatele să fie înregistrate pe Cardul de avertizare al pacientului. Se reaminteşte medicilor care prescriu acest medicament, de riscul apariţiei rezultatelor fals negative ale intradermoreacţiei la tuberculină, mai ales la pacienţii grav bolnavi sau cu imunitatea compromisă.

Dacă este diagnosticată tuberculoza activă, tratamentul cu Humira nu trebuie iniţiat (vezi pct. 4.3).

În toate situaţiile descrise în continuare, trebuie analizat cu atenţie raportul beneficiu/risc al tratamentului.

Dacă este suspectată tuberculoza latentă, trebuie consultat un medic specialist în tratamentul tuberculozei.

Dacă este diagnosticată tuberculoza latentă, înainte de începerea tratamentului cu Humira trebuie iniţiat un tratament corespunzător pentru tuberculoza latentă, folosind profilaxia antituberculoasă, conform recomandărilor locale.

Utilizarea tratamentului profilactic antituberculos trebuie de asemenea luată în considerare înainte de iniţierea tratamentului cu Humira la pacienţii cu mai mulţi factori de risc sau cu factori de risc semnificativi pentru tuberculoză, chiar dacă testul pentru tuberculoză este negativ, precum şi la pacienţii cu antecedente de tuberculoză latentă sau activă pentru care nu se poate confirma o perioadă corespunzătoare de tratament.

Chiar dacă s-a efectuat tratament profilactic pentru tuberculoză, au apărut cazuri de tuberculoză reactivată la pacienţii trataţi cu Humira. Unii pacienţi care au fost trataţi cu succes pentru tuberculoza activă, au dezvoltat din nou tuberculoză în timpul tratamentului cu Humira.

Pacienţii trebuie sfătuiţi să solicite consult medical dacă în timpul sau după tratamentul cu Humira apar semne/simptome care sugerează infecţia tuberculoasă (de exemplu tuse persistentă, astenie/scădere ponderală, subfebrilitate, apatie).

Alte infecţii oportuniste

Au fost raportate infecţii oportuniste, inclusiv infecţii micotice invazive, la pacienţii care utilizează Humira. Aceste infecţii nu sunt întotdeauna recunoscute la pacienţii care utilizează antagonişti TNF şi acest lucru a dus la întârzieri în administrarea tratamentului adecvat, uneori având ca rezultat decesul.

Trebuie suspectată o infecţie micotică invazivă în cazul pacienţilor care prezintă semne şi simptome cum sunt febră, stare de rău, pierdere în greutate, transpiraţii, tuse, dispnee şi/sau infiltrate pulmonare sau alte boli sistemice severe însoţite sau nu de şoc şi trebuie întrerupt imediat tratamentul cu Humira. La aceşti pacienţi, diagnosticarea şi administrarea unui tratament empiric cu antimicotice trebuie să se facă în urma consultului unui medic cu expertiză în îngrijirea pacienţilor cu infecţii micotice invazive.

Reactivarea hepatitei B

Reactivarea hepatitei B are loc la pacienţii cărora li se administrează antagonişti de TNF, inclusiv Humira şi care sunt purtători cronici ai acestui virus (de exemplu antigen de suprafaţă pozitiv). Unele cazuri au avut o evoluţie letală. Înaintea iniţierii tratamentului cu Humira, pacienţii trebuie testaţi din punct de vedere a prezenţei infecţiei VHB. Pentru pacienţii cu test pozitiv pentru infecţia cu hepatită B, se recomandă consultul unui medic specialist cu experienţă în tratamentul hepatitei B.

Purtătorii VHB care necesită tratament cu Humira trebuie atent monitorizaţi în ceea ce priveşte semnele şi simptomele infecţiei active cu VHB în timpul tratamentului şi timp de câteva luni după terminarea terapiei. Nu sunt disponibile date corespunzătoare privind prevenirea reactivării HVB la pacienţii purtători de VHB care primesc tratament antiviral concomitent cu tratamentul cu antagonişti de TNF. Administrarea Humira trebuie întreruptă la pacienţii la care apare reactivarea hepatitei B şi trebuie iniţiat un tratament eficace antiviral cu tratament de susţinere adecvat.

Evenimente neurologice

Antagoniştii TNF (factor de necroză tumorală), printre care şi Humira, au fost asociaţi în situaţii rare cu debutul sau exacerbarea simptomelor clinice şi/sau a parametrilor radiologici de boală demielinizantă a sistemului nervos central, inclusiv a sclerozei multiple şi nevritei optice şi de boală demielinizantă periferică, inclusiv a sindromului Guillain-Barré. Medicii care prescriu tratamentul cu Humira trebuie să fie prudenţi în cazul pacienţilor cu afecţiuni demielinizante ale sistemului nervos central sau periferic, pre-existente sau cu debut recent; în cazul în care apare oricare dintre aceste afecţiuni trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Humira. Există o asociere cunoscută între uveita intermediară şi bolile demielinizante ale sistemului nervos central. La pacienţii cu uveită intermediară non-infecţioasă, înainte de începerea tratamentului şi, în mod regulat, în timpul tratamentului cu Humira, trebuie efectuată evaluare neurologică pentru a putea detecta bolile demielinizante ale sistemului nervos central pre-existente sau în curs de apariţie.

Reacţii alergice

În timpul studiilor clinice, au fost raportate rar reacţii alergice grave asociate cu utilizarea Humira. În timpul studiilor clinice, reacţiile alergice non-grave asociate tratamentului cu Humira au fost raportate ca fiind mai puţin frecvente. După administrarea Humira, au fost raportate reacţii alergice grave, inclusiv anafilaxie. Dacă apare o reacţie anafilactică sau altă reacţie alergică gravă, administrarea de Humira trebuie întreruptă imediat şi trebuie iniţiat un tratament corespunzător.

Imunosupresie

În cadrul unui studiu în care au fost incluşi 64 pacienţi cu poliartrită reumatoidă care au fost trataţi cu Humira, nu s-au evidenţiat scăderea hipersensibilităţii de tip întârziat, scăderea nivelurilor de

imunoglobuline sau modificarea numărului de celule T, B, NK efectoare, de monocite/macrofage şi de neutrofile.

Afecţiuni maligne şi limfoproliferative

În etapa de control a studiilor clinice privind antagoniştii TNF au fost raportate mai multe cazuri de afecţiuni maligne inclusiv limfom în cazul pacienţilor care au primit antagonişti TNF comparativ cu pacienţii din grupul de control. Totuşi, incidenţa a fost rară. În observaţiile de după punere pe piaţă, s-au raportat cazuri de leucemie la pacienţii trataţi cu antagonişti TNF. Există o creştere a riscului iniţial privind apariţia limfoamelor şi a leucemiei la pacienţii cu poliartrită reumatoidă cu boală inflamatorie foarte activă şi de lungă durată, care complică estimarea gradului de risc. Pe baza cunoştinţelor actuale, nu poate fi exclus riscul apariţiei limfoamelor, leucemiei şi a altor afecţiuni maligne la pacienţii trataţi cu antagonişti TNF.

După punerea pe piaţă, s-au raportat afecţiuni maligne, unele letale, la copii, adolescenţi şi tineri (cu vârsta de până la 22 ani) trataţi cu antagonişti TNF (tratament iniţiat la vârsta ≤18 ani), inclusiv cu adalimumab. Aproximativ jumătate dintre aceste cazuri au fost limfoame. Celelalte cazuri au reprezentat o varietate de afecţiuni maligne şi au inclus afecţiuni maligne rare, de obicei asociate cu imunosupresia. Nu poate fi exclus riscul apariţiei afecţiunilor maligne la copiii şi adolescenţii trataţi cu antagonişti TNF.

După punerea pe piaţă au fost identificate cazuri rare de limfom hepatosplenic cu celule T la pacienţii trataţi cu adalimumab. Acest tip rar de limfom cu celule T este o afecţiune cu evoluţie gravă şi de obicei este letală. Unele dintre aceste limfoame cu celule T hepatosplenice apărute în timpul tratamentului cu Humira s-au întâlnit la pacienţii tineri cărora li se administrează concomitent tratament cu azatioprină sau 6-mercaptopurină utilizate pentru tratamentul afecţiunilor inflamatorii intestinale. Trebuie luat în considerare cu atenţie riscul potenţial în cazul utilizării concomitente a azatioprinei sau a 6-mercaptopurinei cu Humira. Nu poate fi exclus riscul de apariţie a limfomului hepatosplenic cu celule T la pacienţii trataţi cu Humira (vezi pct. 4.8).

Nu au fost derulate studii clinice care să includă pacienţi cu afecţiuni maligne în antecedente sau pacienţi care au continuat tratamentul cu Humira după apariţia de boli maligne în timpul acestui tratament. Astfel, trebuie luate precauţii suplimentare atunci când se ia în considerare iniţierea tratamentului cu Humira la aceşti pacienţi (vezi pct. 4.8).

Înainte de începerea tratamentului cu Humira şi în timpul tratamentului, toţi pacienţii şi mai ales pacienţii cu antecedente medicale de tratament imunosupresor intens sau pacienţii cu psoriazis care au urmat un tratament PUVA, trebuie examinaţi pentru depistarea unui eventual cancer cutanat de tip non-melanom. S-au raportat, de asemenea, cazuri de melanom şi carcinom cu celule Merkel la pacienţii care au utilizat un tratament cu medicamente anti-TNF, inclusiv adalimumab (vezi pct. 4.8).

Într-un studiu clinic de tatonare evaluând utilizarea altui medicament anti-TNF, infliximab, au fost raportate la pacienţii trataţi cu infliximab comparativ cu un grup control, cazuri de boli pulmonare obstructive cronice (BPOC) moderate până la severe, mai multe cazuri de afecţiuni maligne, mai ales la nivelul plămânului, capului sau gâtului. Toţi pacienţii aveau un istoric de fumat intens. De aceea, trebuie avută grijă atunci când se utilizează antagonişti TNF la pacienţii BPOC precum şi la pacienţii cu risc crescut pentru afecţiunile maligne cauzate de fumatul intens.

Din datele actuale, nu se cunoaşte dacă tratamentul cu adalimumab influenţează riscul de apariţie a displaziei sau a cancerului de colon. Toţi pacienţii cu colită ulcerativă care au un risc crescut pentru displazie sau carcinom de colon (de exemplu, pacienţi cu colită ulcerativă prezentă de un timp îndelungat sau colangită sclerozantă primară), sau care au avut anterior un istoric de displazie sau carcinom de colon, trebuie testaţi pentru displazie la intervale regulate de timp înainte de tratament şi pe durata bolii. Această evaluare trebuie să includă colonoscopie şi biopsie conform recomandărilor locale.

Reacţii hematologice

Au fost raportate cazuri rare de pancitopenie, inclusiv anemie aplastică în cazul tratamentului cu antagonişti de TNF. În cazul folosirii Humira au fost raportate reacţii adverse la nivelul sistemului hematologic, inclusiv citopenie semnificativă clinic (de exemplu trombocitopenie, leucopenie). Toţi pacienţii care primesc Humira trebuie atenţionaţi să solicite imediat consult medical dacă apar semne şi simptome care sugerează tulburări hematologice (de exemplu febră persistentă, echimoze, sângerare, paloare). Întreruperea tratamentului cu Humira trebuie luat în considerare în cazul pacienţilor care au tulburări hematologice semnificative.

Vaccinări

Într-un studiu la 226 subiecţi adulţi cu poliartrită reumatoidă care au fost trataţi cu adalimumab sau cu placebo, au fost observate răspunsuri similare la vaccinul pneumococic standard valent-23 şi la vaccinul trivalent gripal. Nu sunt date disponibile privind transmiterea secundară a infecţiei de către vaccinurile cu virus viu la pacienţii care primesc Humira.

Se recomandă ca pacienţii copii şi adolescenţi, dacă este posibil, să fie aduşi la zi cu imunizările, în concordanţă cu recomandările actuale privind imunizarea, înainte de începerea tratamentului cu Humira.

Pacienţii trataţi cu Humira pot primi vaccinările curente, cu excepţia vaccinurilor cu virus viu. La sugarii care au fost expuşi in utero la adalimumab, nu este recomandată administrarea de vaccinuri cu virus viu (de exemplu vaccinul BCG) timp de 5 luni de la ultima doză de adalimumab administrată mamei în timpul sarcinii.

Insuficienţă cardiacă congestivă

Într-un studiu clinic utilizând alt antagonist TNF, a fost observată agravarea insuficienţei cardiace congestive şi creşterea mortalităţii determinate de insuficienţa cardiacă congestivă. Au fost raportate, de asemenea, cazuri de agravare a insuficienţei cardiace congestive la pacienţii care au primit tratament cu Humira. Humira trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă uşoară (clasa I/II NYHA). Humira este contraindicat în cazul insuficienţei cardiace moderate până la severe (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu Humira trebuie întrerupt la pacienţii la care apar simptome noi de insuficienţă cardiacă congestivă sau se agravează cele pre-existente.

Reacţii autoimune

Tratamentul cu Humira poate determina formarea de anticorpi autoimuni. Impactul tratamentului pe termen lung cu Humira privind dezvoltarea bolilor autoimune nu este cunoscut. Nu trebuie continuat tratamentul cu Humira dacă la pacient apar semne sugestive pentru sindromul asemănător lupusului ca urmare a tratamentului cu Humira şi este pozitiv pentru anticorpii anti ADN dublu spiralat (vezi pct. 4.8).

Administrarea simultană de MARMB-uri biologice sau antagonişti TNF

În cadrul studiilor clinice în care s-au folosit simultan anakinra şi un alt antagonist TNF, etanercept, au fost raportate infecţii grave fără evidenţierea unor beneficii clinice suplimentare comparativ cu administrarea de etanercept în monoterapie. Din cauza tipului de reacţii adverse întâlnite în cazul administrării terapiei simultane de etanercept şi anakinra, toxicitate similară poate rezulta, de asemenea şi în cazul administrării concomitente de anakinra şi un alt antagonist de TNF. De aceea, nu este recomandată asocierea de adalimumab şi anakinra (vezi pct. 4.5).

Nu este recomandată administrarea simultană a adalimumabului cu alte MARMB-uri biologice (de exemplu anakinra şi abatacept) sau alţi antagonişti TNF, din cauza creşterii riscului de apariţie a infecţiilor, inclusiv a infecţiilor grave şi a altor potenţiale interacţiuni farmacologice. (Vezi pct. 4.5).

Chirurgie

Există experienţă limitată cu privire la siguranţa procedurilor chirurgicale la pacienţii trataţi cu Humira. Dacă se intenţionează să se efectueze o intervenţie chirurgicală, trebuie luat în considerare timpul de înjumătăţire lung al adalimumabului. În cazul în care un pacient necesită intervenţie chirurgicală în timpul tratamentului cu Humira, trebuie monitorizat atent în vederea depistării infecţiilor şi trebuie luate măsuri corespunzătoare. Există experienţă limitată privind siguranţa la pacienţii la care se efectuează artroplastie şi sunt în tratament cu Humira.

Ocluzie intestinală

Eşecul tratamentului bolii Crohn poate indica prezenţa unei stricturi fibroase fixe care necesită tratament chirurgical. Datele disponibile până acum arată că tratamentul cu Humira nu agravează sau nu determină apariţia stricturilor.

Vârstnici

La pacienţii cu vârsta peste 65 ani trataţi cu Humira, frecvenţa infecţiilor severe a fost mai mare (3,7%) decât la pacienţii cu vârsta sub 65 ani (1,5%). Unele dintre cazuri au avut evoluţie letală. Este necesară atenţie deosebită în ceea ce priveşte riscul de infecţie atunci când se tratează vârstnici.

Copii şi adolescenţi

Vezi pct. Vaccinări de mai sus.

Excipienţi cu efect cunoscut

Acest medicament conține sodiu mai puin de 1 mmol (23 mg) per doza de 0,8 ml, în principal “fără sodiu”.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Humira a fost studiat la pacienţi cu poliartrită reumatoidă, artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară şi artrită psoriazică cărora li se administra Humira în monoterapie, precum şi la pacienţi care luau concomitent metotrexat. Formarea de anticorpi a fost mai scăzută atunci când Humira a fost administrată împreună cu metotrexat, comparativ cu utilizarea Humira în monoterapie. Administrarea Humira fără metotrexat a determinat creşterea formării de anticorpi, creşterea clearance-ului şi reducerea eficacităţii adalimumabului (vezi pct. 5.1).

Administrarea simultană de Humira cu anakinra nu este recomandată (vezi pct. 4.4 “Administrarea simultană de MMBAR biologice sau antagonişti TNF”).

Administrarea simultană de Humira cu abatacept nu este recomandată (vezi pct. 4.4 “Administrarea simultană de MMBAR biologice sau antagonişti TNF”).

4.6 Fertilitate, sarcină şi alăptare

Femei cu potenţial fertil

Femeile cu potenţial fertil trebuie să ia în considerare utilizarea mijloacelor contraceptive adecvate pentru a preveni apariţia sarcinii şi să continue utilizarea acestora pe o perioadă de cel puţin cinci luni de la întreruperea tratamentului cu Humira.

Sarcină

Un număr mare (aproximativ 2100) de cazuri colectate prospectiv, cu rezultate cunoscute, de sarcini la gravide expuse la adalimumab finalizate cu naşterea unui făt viu, inclusiv mai mult de 1500 de sarcini la gravide expuse în primul trimestru, nu a indicat o creştere a ratei de apariţie a malformaţiilor la

nou-născut.

Într-un registru de cohortă prospectiv, au fost înscrise 257 de gravide cu poliartrită reumatoidă (PR) sau boală Crohn (BC) tratate cu adalimumab cel puțin în perioada primului trimestru și 120 de femei cu PR sau BC care nu au fost tratate cu adalimumab. Obiectivul primar a fost prevalența malformațiilor congenitale majore la naștere. Procentul sarcinilor care s-au finalizat cu cel puțin un copil născut viu cu o malformație congenitală majoră la naștere a fost de 6/69 (8,7%) la femeile cu PR tratate cu adalimumab și de 5/74 (6,8%) la femeile cu PR netratate cu adalimumab (1,31 valoarea riscului relativ [RR] neajustată, 95% IÎ 0,38-4,52) și 16/152 (10,5%) la femeile cu BC tratate cu adalimumab și 3/32 (9,4%) la femeile cu BC netratate cu adalimumab (1,14 valoarea riscului relativ [RR] neajustată, 95% IÎ 0,31-4,16). Valoarea RR ajustată (calculând diferențele față de momentul inițial) a fost de 1,10 (95% IÎ 0,45-2,73) pentru ambele afecțiuni PR și BC. Pentru obiectivele secundare, avorturi spontane, malformații congenitale minore la naștere, naștere prematură, greutate la naștere și infecții grave sau oportuniste, nu au existat diferențe clare între gravidele tratate cu adalimumab și cele netratate și nu s-au raportat cazuri de nou-născuți morți la naștere sau cancere. Interpretarea datelor poate fi influențată de limitările metodologice ale registrului, inclusiv dimensiunea mică a eșantionului și modelul non-randomizat.

Într-un studiu privind toxicitatea asupra dezvoltării, efectuat la maimuţe, nu au existat semne de toxicitate maternă, de embriotoxicitate sau de teratogeneză. Nu sunt disponibile date preclinice despre toxicitatea postnatală a adalimumab (vezi pct. 5.3).

Administrarea de adalimumab în timpul sarcinii poate afecta răspunsul imun normal al nou-născutului din cauza acţiunii medicamentului de inhibare a TNFα. În timpul sarcinii, adalimumab se poate utiliza numai dacă este absolut necesar.

Adalimumab poate traversa bariera placentară şi este prezent în serul nou născuţilor femeilor care au utilizat adalimumab în timpul sarcinii. În consecinţă, aceşti sugari pot prezenta un risc crescut de infecţii. La sugarii care au fost expuşi in utero la adalimumab, nu se recomandă administrarea de vaccinuri vii (de exemplu vaccinul BCG) timp de 5 luni de la ultima doză de adalimumab administrată mamei în timpul sarcinii.

Alăptare

Informații limitate din literatura publicată indică faptul că adalimumab este excretat în laptele matern în concentrații foarte mici, cu prezența adalimumab în laptele uman la concentrații de 0,1% până la 1% din concentrația prezentă în serul matern. Administrate pe cale orală, proteinele imunoglobulinei G sunt supuse proteolizei intestinale și au o biodisponibilitate redusă. Nu sunt anticipate efecte asupra nou-născuților/copiilor alăptați. În consecință, Humira poate fi utilizat în timpul alăptării.

Fertilitate

Nu sunt disponibile date preclinice privind fertilitatea.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Humira poate influenţa în mică măsură capacitatea de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje. După administrarea de Humira pot să apară vertij şi tulburări de vedere (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă

Humira a fost studiat la 9506 pacienţi în cadrul unor studii clinice pivot placebo-controlate şi deschise o perioadă de până la 60 luni sau peste. Aceste studii au inclus pacienţi cu poliartrită reumatoidă de lungă durată sau cu instalare recentă, artrită reumatoidă juvenilă idiopatică (artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară şi artrită asociată entezitei), precum şi pacienţi cu spondiloartrită axială (spondilită anchilozantă şi spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante), artrită

psoriazică, boală Crohn, colită ulcerativă, psoriazis, hidradenită supurativă şi uveită. În studii controlate pivot au fost implicaţi 6089 pacienţi care au primit Humira şi 3801 pacienţi care au primit placebo sau un comparator activ în perioada de control.

Procentul pacienţilor care au întrerupt tratamentul datorită evenimentelor adverse în perioada controlată dublu-orb din cadrul studiilor pivot a fost de 5,9% pentru pacienţii care au primit Humira şi 5,4% pentru grupul de control.

Cele mai frecvente reacţii adverse raportate sunt infecţiile (cum sunt rinofaringită, infecţii ale tractului respirator superior şi sinuzită), reacţii la locul de injecţie (eritem, prurit, hemoragie, durere sau edem) cefalee şi durere musculoscheletică.

S-au raportat reacţii adverse grave la Humira. Antagonişti TNF, cum este Humira, afectează sistemul imunitar şi utilizarea lor poate să afecteze apărarea organismului împotriva infecţiilor şi a cancerului. S-au raportat de asemenea la Humira, infecţii letale şi ameninţătoare de viaţă (inclusiv sepsis, infecţii oportuniste şi TB), reactivarea hepatitei B (HVB) şi variate malignităţi (inclusiv leucemie, limfom şi limfom hepatosplenic cu celule T (LHSCT)).

S-au raportat de asemenea reacţii grave hematologice, neurologice şi autoimune. Acestea includ cazuri rare de pancitopenie, anemie aplastică, evenimente de demielinizare centrală şi periferică şi cazuri de lupus eritematos sistemic, manifestări asociate lupusului şi sindrom Stevens-Johnson.

Copii şi adolescenţi

În general, evenimentele adverse la copii şi adolescenţi au fost asemănătoare, ca frecvenţă şi tip, cu cele întâlnite la adulţi.

Lista în format tabelar a reacţiilor adverse

Următoarea listă cu reacţii adverse are la bază experienţa din studiile clinice şi de după punerea pe piaţă şi este prezentată în funcţie de sistemele şi organele afectate, precum şi de frecvenţă în Tabelul 7 de mai jos: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100), rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000) şi cu frecvenţă necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărui grup privind frecvenţa, efectele adverse sunt menţionate în ordinea descrescândă a gravităţii. Au fost incluse şi reacţiile adverse cu frecvenţa cea mai mare observate în timpul utilizării medicamentului pentru diferite indicaţii. În coloana „Clasificare pe aparate, sisteme şi organe” apare un asterisc (*) dacă se găsesc informaţii suplimentare şi în capitolele 4.3, 4.4 şi 4.8.

Tabelul 7
Reacţii adverse

Clasificare pe aparate, sisteme şi organe	**Frecvenţă**	**Reacţie adversă**
Infecţii şi infestări*	Foarte frecvente	Infecţii ale tractului respirator (inclusiv infecţii ale tractului respirator inferior şi superior, pneumonie, sinuzită, faringită, rinofaringită şi pneumonie cu virusul herpetic)
	Frecvente	Infecţii generalizate (inclusiv sepsis, candidoză şi gripă), infecţii intestinale (inclusiv gastroenterită virală), infecţii cutanate şi ale ţesuturilor moi (inclusiv paronichie, celulită, impetigo, fasciită necrozantă şi herpes zoster), infecţii ale urechii, infecţii ale cavităţii bucale (inclusiv herpes simplex, herpes bucal şi infecţii dentare), infecţii ale tractului genital (inclusiv vulvovaginită micotică), infecţii ale tractului urinar (inclusiv pielonefrită), infecţii micotice, infecţii articulare
	Mai puţin frecvente	Infecţii neurologice (inclusiv meningită virală), infecţii oportuniste şi tuberculoză (inclusiv coccidioidomicoză, histoplasmoză şi infecţii cu micobacterium avium complex), infecţii bacteriene, infecţii oculare, diverticulită[1)]
Tumori maligne, benigne şi nespecificate (inclusiv chisturi şi polipi)*	Frecvente	Cancer cutanat cu excepţia melanomului (inclusiv carcinom cu celule bazale şi carcinom cu celule scuamoase), tumori benigne
	Mai puţin frecvente	Limfom**, tumori maligne solide ale organelor (inclusiv cancer de sân, cancer pulmonar şi cancer tiroidian), melanom**
	Rare	Leucemie[1)]
	Necunoscută	Limfom hepatosplenic cu celule T[1)], carcinom cu celule Merkel (carcinom neuroendocrin cutanat) [1)], Sarcom Kaposi

Tulburări hematologice şi limfatice*	Foarte frecvente	Leucopenie, (inclusiv neutropenie şi agranulocitoză), anemie
	Frecvente	Leucocitoză, trombocitopenie
	Mai puţin frecvente	Purpură trombocitopenică idiopatică
	Rare	Pancitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar*	Frecvente	Hipersensibilitate, alergii (inclusiv alergie sezonieră)
	Mai puţin frecvente	Sarcoidoză[1)], vasculită
	Rare	Anafilaxie[1)]
Tulburări metabolice şi de nutriţie	Foarte frecvente	Creşterea lipidelor serice
	Frecvente	Hipopotasemie, creşterea acidului uric, modificări ale concentraţiei serice a sodiului, hipocalcemie, hiperglicemie, hipofosfatemie, deshidratare
Tulburări psihice	Frecvente	Alterarea dispoziţiei (inclusiv depresie), anxietate, insomnie
Tulburări ale sistemului nervos*	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Parestezie (inclusiv hipoestezie), migrenă, compresie radiculară
	Mai puţin frecvente	Accident cerebrovascular[1)], tremor, neuropatie
	Rare	Scleroză multiplă, tulburări de demielinizare (de exemplu nevrită optică, sindrom Guillain-Barré) [1)]
Tulburări oculare	Frecvente	Tulburări de vedere, conjunctivită, blefarită, inflamaţii ale ochiului
	Mai puţin frecvente	Diplopie

Tulburări acustice şi vestibulare	Frecvente	Vertij
	Mai puţin frecvente	Surditate, tinitus
Tulburări cardiace*	Frecvente	Tahicardie
	Mai puţin frecvente	Infarct miocardic[1)], aritmie, insuficienţă cardiacă congestivă
	Rare	Stop cardiac
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipertensiune arterială, hiperemie facială, hematom
	Mai puţin frecvente	Anevrism aortic, obstrucţii arteriale, tromboflebită
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale*	Frecvente	Astm bronşic, dispnee, tuse
	Mai puţin frecvente	Embolism pulmonar[1)], pneumonie interstiţială, bronhopneumonie cronică obstructivă, pneumopatie, revărsat pleural[1)]
	Rare	Fibroză pulmonară[1)]
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Dureri abdominale, greaţă şi vărsături
	Frecvente	Hemoragie gastro-intestinală, dispepsie, boală de reflux gastroesofagian, sindrom sicca
	Mai puţin frecvente	Pancreatită, disfagie, edem facial
	Rare	Perforaţie intestinală[1)]
Tulburări hepatobiliare*	Foarte frecvente	Creşterea enzimelor hepatice serice
	Mai puţin frecvente	Colecistită şi colelitiază, steatoză hepatică, creşterea bilirubinei serice
	Rare	Hepatită, reactivare a hepatitei B[1)], hepatită autoimună[1)]

	Necunoscută	Insuficienţă hepatică[1)]
Tulburări cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupţie cutanată (inclusiv erupţie cutanată exfoliativă)
	Frecvente	Apariţia de leziuni noi sau agravarea psoriazisului (inclusiv psoriazis pustulos palmoplantar) [1)], urticarie, vânătăi (inclusiv purpură), dermatită (inclusiv eczemă), onicoclazie, hiperhidroză, alopecie[1)], prurit
	Mai puţin frecvente	Transpiraţii nocturne, răni
	Rare	Eritem polimorf[1)], sindrom Stevens Johnson[1)], edem angioneurotic[1)], vasculită cutanată[1)] reacția cutanată de tip lichenoid[1)]
	Cu frecvenţă necunoscută	Agravare a simptomelor dermatomiozitei[1)]
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Dureri musculo-scheletice
	Frecvente	Spasme musculare (inclusiv creşterea creatin fosfochinazei serice)
	Mai puţin frecvente	Rabdomioliză, lupus eritematos sistemic
	Rare	Sindrom asemănător lupusului[1)]
Tulburări renale şi ale căilor urinare	Frecvente	Insuficienţă renală, hematurie
	Mai puţin frecvente	Nicturie
Tulburări ale aparatului genital şi sânului	Mai puţin frecvente	Tulburări de erecţie
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare*	Foarte frecvente	Reacţie la locul injectării (inclusiv eritem la locul injectării)
	Frecvente	Dureri la nivelul toracelui, edem, febră[1)]
	Mai puţin frecvente	Inflamaţie

Investigaţii diagnostice*	Frecvente	Tulburări ale coagulării şi ale sângerării (inclusiv prelungirea timpului de tromboplastină parţială activată), test pozitiv pentru autoanticorpi (inclusiv anticorpi anti ADN dublu catenar), creşterea lactat dehidrogenazei serice
	Cu frecvenţă necunoscută	Creştere în greutate[2)]
Leziuni, intoxicaţii şi complicaţii legate de procedură	Frecvente	Tulburări ale vindecării

* informaţii suplimentare se găsesc şi în capitolele 4.3, 4.4 şi 4.8.
** inclusiv studii deschise extinse
[1)] inclusiv datele din raportările spontane
[2)] În cazul administrării de adalimumab pentru indicațiile aprobate la adulți, modificarea greutății corporale medii în raport cu valorile inițiale a variat între 0,3 kg și 1,0 kg, comparativ cu (minus) -0,4 kg - 0,4 kg pentru placebo, pe o perioadă de tratament de 4-6 luni. De asemenea, a fost observată o creștere în greutate de 5-6 kg în studiile de extensie de lungă durată, cu expuneri medii de aproximativ 1-2 ani, fără grup de control, în special la pacienții cu boala Crohn și colită ulcerativă. Mecanismul acestui efect nu a fost elucidat, însă poate fi asociat cu efectul antiinflamator al adalimumabului.

Hidradenită supurativă

Profilul de siguranţă pentru pacienţii cu HS cu tratament săptămânal cu Humira a fost în concordanţă cu profilul de siguranţă cunoscut al Humira.

Uveită

Profilul de siguranţă pentru pacienţii cu uveită trataţi cu Humira o dată la două săptămâni a fost în concordanţă cu profilul de siguranţă cunoscut al Humira.

Descrierea reacţiilor adverse selectate

Reacţii la locul injectării

În studiile clinice pivot placebo controlate la copii, adolescenţi şi adulţi, 12,9% dintre pacienţii trataţi cu Humira au prezentat reacţii la locul injectării (eritem şi/sau prurit, hemoragie, durere sau tumefacţie), comparativ cu 7,2% din pacienţi cărora li s-a administrat placebo sau comparator activ. În general, reacţiile la locul injecţiei nu au necesitat întreruperea administrării medicamentului.

Infecţii

În studiile clinice pivot controlate la copii, adolescenţi şi adulţi, rata infecţiilor a fost de 1,51 per an-pacient de tratament la pacienţii trataţi cu Humira şi de 1,46 per an-pacient de tratament la pacienţii trataţi cu placebo şi comparator activ. Infecţiile au fost reprezentate în primul rând de infecţii ale rinofaringelui, infecţii ale tractului respirator superior şi sinuzită. Majoritatea pacienţilor au continuat tratamentul cu Humira după vindecarea infecţiilor.

Incidenţa infecţiilor grave a fost de 0,04 per an-pacient în cazul pacienţilor trataţi cu Humira şi de 0,03 per an-pacient de tratament în cazul pacienţilor trataţi cu placebo şi comparator activ.

În studiile clinice controlate şi deschise la copii, adolescenţi şi adulţi în care s-a folosit Humira, au fost raportate infecţii grave (inclusiv infecţii letale, care au apărut rar), incluzând tuberculoza (inclusiv tuberculoză miliară şi localizări extra-pulmonare) şi infecţii oportuniste invazive (de exemplu histoplasmoză diseminată sau extrapulmonară, blastomicoză, coccidioidomicoză, pneumocistoză, candidoză, aspergiloză şi listerioză). Cele mai multe cazuri de tuberculoză au apărut în primele opt luni după începerea tratamentului şi pot reflecta recrudescenţa unei boli latente.

Afecţiuni maligne şi limfoproliferative

Nu s-a observat nicio afecţiune malignă în timpul studiilor clinice cu Humira la 249 pacienţi copii şi adolescenţi cu artrită reumatoidă juvenilă idiopatică (artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară şi artrită asociată entezitei) cu o expunere de 655,6 ani-pacienţi. În plus, în studiile cu Humira la pacienţi copii şi adolescenţi cu boală Crohn, nu s-a observat nicio afecţiune malignă la 192 pacienţi copii şi adolescenţi cu o expunere de 498,1 ani-pacienţi. Într-un studiu cu Humira la pacienţi copii şi adolescenţi cu psoriazis cronic în plăci nu s-a observat nicio afecţiune malignă la cei 77 pacienţi copii şi adolescenţi cu o expunere de 80,0 ani-pacienţi. Nu s-a observat nicio afecţiune malignă la 93 de pacienţi copii şi adolescenţi cu o expunere de 65,3 ani-pacient în timpul unui studiu clinic cu Humira la pacienţi copii şi adolescenţi cu colită ulcerativă. În timpul unui studiu cu Humira la pacienţi pediatrici cu uveită, la 60 pacienţi pediatrici cu o expunere de 58,4 ani-pacienţi nu s-a constatat nicio afecţiune malignă.

Pe parcursul etapelor controlate din studiile pivot la adulţi cu Humira la pacienţii cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, cu spondilită anchilozantă, spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante, artrită psoriazică, psoriazis, hidradenită supurativă, boală Crohn, colită ulcerativă şi uveită cu o durată de cel puţin 12 săptămâni, s-au observat afecţiunile maligne altele decât limfomul şi cancerul cutanat de tip non-melanom în proporţie de 6,8 (4,4-10,5) per 1000 ani–pacienţi dintre 5291 pacienţi trataţi cu Humira (interval de siguranţă 95%), *versus* o proporţie de 6,3 (3,4-11,8) per 1000 ani-pacienţi dintre 3444 pacienţi din grupul control (durata mediană de tratament a fost de 4,0 luni pentru Humira şi 3,8 luni pentru pacienţii grupului control). Proporţia de cancer cutanat de tip non-melanom a fost de 8,8 (6,0- 13,0) per 1000 de ani-pacienţi dintre pacienţii trataţi cu Humira (interval de siguranţă 95%) şi de 3,2 (1,3- 7,6) per 1000 ani-pacienţi dintre pacienţii grupului control. Dintre aceste cancere cutanate, carcinoamele cu celule scuamoase au avut o proporţie de 2,7 (1,4-5,4) per 1000 ani-pacienţi dintre pacienţii trataţi cu Humira (interval de siguranţă 95%) şi 0,6 (0,1-4,5) per 1000 ani–pacienţi dintre pacienţii grupului control. Procentul limfoamelor (interval de siguranţă 95%) a fost de 0,7 (0,2-2,7) per 1000 ani-pacienţi dintre pacienţii trataţi cu Humira şi de 0,6 (0,1-4,5) per 1000 ani–pacienţi dintre pacienţii grupului control.

Combinând etapele controlate ale acestor studii şi studiile de tip extins, deschise, în desfăşurare şi finalizate cu o durată mediană de aproximativ 3,3 ani, incluzând 6427 pacienţi şi peste 26439 ani-pacienţi de tratament, s-a observat o rată de apariţie a afecţiunilor maligne, altele decât limfom şi cancerul cutanat de tip non-melanom, de aproximativ 8,5 per 1000 ani-pacienţi. Rata de apariţie a cancerului cutanat de tip non-melanom este de aproximativ 9,6 per 1000 ani-pacienţi şi rata de apariţie a limfomului de aproximativ 1,3 per 1000 ani-pacienţi.

În experienţa de după punerea pe piaţă, începând cu ianuarie 2003 până în decembrie 2010, mai ales la pacienţii cu poliartrită reumatoidă, a fost raportată spontan o rată a afecţiunilor maligne de aproximativ 2,7 per 1000 ani tratament-pacienţi. Rata raportată spontan pentru cancerul cutanat de tip non-melanom şi cea pentru limfom au fost de aproximativ 0,2 şi respectiv 0,3 per 1000 ani tratament-pacienţi (vezi pct. 4.4).

După punerea pe piaţă au fost raportate cazuri rare de limfom hepatosplenic cu celule T la pacienţii trataţi cu adalimumab (vezi pct. 4.4).

Autoanticorpi

În cadrul studiilor I-V, pacienţilor li s-au prelevat probe de ser pentru testare repetată în vederea depistării autoanticorpilor pentru poliartrita reumatoidă. În cadrul acestor studii, la 11,9% din pacienţii trataţi cu Humira şi la 8,1% din pacienţii care au primit placebo şi comparator activ, care iniţial au avut titrul negativ pentru anticorpii anti-nucleari, s-au semnalat titruri pozitive în Săptămâna 24. Doi pacienţi din cei 3441 trataţi cu Humira în toate studiile clinice privind poliartrita reumatoidă şi artrita psoriazică au manifestat semne clinice care sugerau un sindrom recent instalat similar lupusului. Starea pacienţilor s-a ameliorat în urma întreruperii tratamentului. Nici un pacient nu a prezentat nefrită lupică sau simptome care să reflecte afectarea sistemului nervos central.

Tulburări hepato-biliare

În studiile controlate de Fază 3 cu Humira, la pacienţi cu poliartrita reumatoidă şi cu artrită psoriazică, cu o durată a perioadei de control variind între 4 şi 104 săptămâni, creşterea ALT ≥ 3 x LSN s-a întâlnit la 3,7% dintre pacienţii trataţi cu Humira şi la 1,6% dintre pacienţii din grupul control.

În studiile controlate de Fază 3 cu Humira efectuate la pacienţi cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară cu vârsta de la 4 ani la 17 ani şi la pacienţi cu artrită asociată entezitei cu vârsta de la 6 ani la 17 ani, creşterea ALT ≥ 3 x LSN s-a întâlnit la 6,1% dintre pacienţii trataţi cu Humira şi la 1,3% dintre pacienţii din grupul de control. Cele mai multe creşteri ale ALT au avut loc atunci când s-a utilizat concomitent metotrexat. Nicio creştere a ALT ≥ 3 x LSN nu a avut loc în studiul de Fază 3 cu Humira la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară care aveau vârsta de 2 ani până la <4 ani.

În studiile controlate de Fază 3 cu Humira, la pacienţi cu boală Crohn şi colită ulcerativă, cu o durată a perioadei de control variind între 4 la 52 săptămâni, creşterea ALT ≥ 3 x LSNs-a întâlnit la 0,9% dintre pacienţii trataţi cu Humira şi la 0,9% dintre pacienţii din grupul control.

În studiile controlate de Fază 3 cu Humira, efectuate la pacienţi copii cu boală Crohn, studii care au evaluat eficacitatea şi siguranţa a două scheme de tratament de întreţinere ajustate în funcţie de greutate care au urmat tratamentului de inducţie ajustat în funcţie de greutate, pe o perioadă de până la 52 săptămâni, s-a observat creşterea ALT≥ 3 x LNS la 2,6% (5/192) dintre toţi pacienţii din care 4 au primit concomitent imunosupresoare la iniţierea tratamentului.

În studiile controlate de Fază 3 cu Humira efectuate la pacienți cu psoriazis în plăci, cu o durată a perioadei de control variind între 12 și 24 săptămâni, creşterea ALT ≥ 3 x LSN s-a întâlnit la 1,8% dintre pacienţii trataţi cu Humira şi la 1,8% dintre pacienţii din grupul de control.

Nicio creştere a ALT ≥ 3 x LSN nu a avut loc în studiul de Fază 3 cu Humira la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis în plăci.

În studiile controlate cu Humira (doze iniţiale de 160 mg în Săptămâna 0 şi 80 mg în Săptămâna 2, urmate de 40 mg o dată la două săptămâni din Săptămâna 4), la pacienţi cu hidradenită supurativă cu o durată a perioadei de control variind între 12 şi 16 săptămâni, creşterea ALT ≥ 3 x LSN s-a întâlnit la 0,3% dintre pacienţii trataţi cu Humira şi la 0,6% dintre pacienţii din grupul control.

În studiile controlate cu Humira cu durată de până la 80 săptămâni (doze iniţiale de 80 mg în săptămâna 0, urmate de 40 mg la două săptămâni începând cu săptămâna 1) la pacienţi adulți cu uveită trataţi cu Humira expunerea mediană a fost de 166,5 zile şi respectiv de 105,0 zile la pacienţii din grupul control, iar creşterea ALT ≥ 3 x LSN s-a întâlnit la 2,4% dintre pacienţii trataţi cu Humira şi la 2,4% dintre pacienţii din grupul control.

În studiul controlat de Fază 3 cu Humira, la pacienți copii și adolescenți cu colită ulcerativă (N=93), care a evaluat eficacitatea și siguranța unei doze de întreținere de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni (N=31) și ale unei doze de întreținere de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în fiecare săptămână (N=32), după administrarea dozei de inducție, stabilite în funcție de greutatea corporală, de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 (N=63) sau a unei doze de inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0, placebo în Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 (N=30), s-a observat creșterea ALT ≥ 3 X LSN la 1,1% (1/93) dintre pacienți.

În studiile clinice pentru toate indicaţiile, pacienţii cu valori crescute ale ALT au fost asimptomatici şi, în cele mai multe cazuri, acestea au fost tranzitorii şi au dispărut pe parcursul continuării tratamentului. Cu toate acestea, după punerea pe piaţă a medicamentului, la pacienţii care au primit adalimumab s-au raportat, de asemenea, cazuri de insuficienţă hepatică, precum şi afecţiuni hepatice mai puţin severe, care pot preceda insuficienţa hepatică, cum ar fi hepatita, inclusiv hepatita autoimună.

<u>Tratament concomitent cu azatioprină/6-mercaptopurină</u>

În studiile clinice privind boala Crohn la adulţi, s-a observat o incidenţă mai mare a reacţiilor adverse legate de malignitate şi de infecţii grave atunci când se utilizează concomitent Humira şi azatioprină/6-mercaptopurină în comparaţie cu utilizarea Humira în monoterapie.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menţionat în Anexa 5.

4.9 Supradozaj

În studiile clinice nu a fost observată o toxicitate care să determine limitarea dozei. Cea mai mare doză evaluată a fost multiplul de 10 mg/kg a dozei de adalimumab administrat intravenos, doză mai mare de aproximativ 15 ori faţă de doza recomandată.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupă farmacoterapeutică: Imunosupresoare, inhibitori ai factorului de necroză tumorală alfa (TNF-α)
Cod ATC: L04AB04

Mecanism de acţiune

Adalimumab se leagă specific de TNF şi neutralizează funcţia biologică a TNF blocând interacţiunea acestuia cu receptorii TNF p55 şi p75 de pe suprafaţa celulei.

De asemenea, adalimumab modulează reacţiile biologice induse sau reglate de TNF, inclusiv modificările nivelurilor moleculelor de aderenţă răspunzătoare de migrarea leucocitelor (ELAM-1, VCAM-1 şi ICAM-1 cu un CI_{50} de 0,1–0,2 nM).

Efecte farmacodinamice

La pacienţii cu poliartrită reumatoidă, după tratamentul cu Humira, a fost constatată o scădere rapidă a nivelurilor reactanţilor de fază acută a inflamaţiei (proteina C reactivă (CRP) şi viteza de sedimentare a hematiilor (VSH)) şi a citokinelor plasmatice (IL-6), comparativ cu nivelurile iniţiale. Concentraţiile serice ale metaloproteinazelor matriceale (MMP-1 şi MMP-3) care determină remodelarea ţesuturilor răspunzătoare de distrugerea cartilajului au fost, de asemenea, scăzute după administrarea de Humira. Pacienţii trataţi cu Humira au manifestat, de obicei, o ameliorare a semnelor hematologice ale inflamaţiei cronice.

La pacienţii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară, boală Crohn, colită ulcerativă şi hidradenită supurativă s-a observat o scădere rapidă a valorilor PCR după tratamentul cu Humira. La pacienţii cu boală Crohn, a fost observată o scădere a numărului de celule care exprimă markerii inflamaţiei la nivelul colonului, inclusiv o scădere semnificativă a exprimării TNFα. La pacienţii trataţi cu adalimumab, studiile endoscopice pe mucoasa intestinală au pus în evidenţă dovezi ale vindecării mucoasei.

Eficacitate şi siguranţă clinică

Poliartrită reumatoidă

Administrarea Humira a fost evaluată la peste 3000 pacienţi în toate studiile clinice efectuate pentru poliartrita reumatoidă. Eficacitatea şi siguranţa Humira în tratamentul poliartritei reumatoide au fost

evaluate în cadrul a cinci studii clinice randomizate, dublu-orb, bine controlate. Unii pacienţi au fost trataţi o perioadă de până la 120 luni.

În Studiul PR I au fost evaluaţi 271 pacienţi, cu vârsta ≥18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, la care tratamentul cu cel puţin un medicament antireumatic modificator de boală nu a dat rezultate şi la care administrarea de metotrexat în doze săptămânale de 12,5 până la 25 mg (10 mg dacă manifestau intoleranţă la metotrexat) nu a fost suficient de eficace şi la care doza de metotrexat a rămas constantă la 10 până la 25 mg săptămânal. Au fost administrate doze de 20, 40 sau 80 mg Humira sau placebo, din două în două săptămâni, timp de 24 săptămâni.

În Studiul PR II au fost evaluaţi 544 pacienţi, cu vârsta ≥18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, la care tratamentul cu cel puţin un medicament antireumatic modificator de boală nu a dat rezultate. Doze de 20 sau 40 mg Humira subcutanat au fost administrate fie din două în două săptămâni, cu administrare de placebo în săptămânile alternative, fie săptămânal, timp de 26 săptămâni; placebo a fost administrat săptămânal pe aceeaşi perioadă. Nu a fost permis nici un alt medicament antireumatic modificator de boală.

În Studiul PR III au fost evaluaţi 619 pacienţi cu vârsta ≥18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, care nu au răspuns suficient la metotrexat în doză de 12,5 până la 25 mg sau care manifestau intoleranţă la metotrexat în doză de 10 mg săptămânal. În cadrul acestui studiu au existat trei grupuri. În primul grup s-au administrat injecţii cu placebo, săptămânal, timp de 52 săptămâni. În cel de-al doilea grup s-a administrat Humira în doză de 20 mg, săptămânal, timp de 52 săptămâni. În cel de-al treilea grup s-a administrat Humira în doză de 40 mg, din două în două săptămâni, cu administrare de placebo în săptămânile alternative. După terminarea primelor 52 săptămâni, 457 pacienţii au fost înrolaţi într-o fază de extensie deschisă, în care s-a administrat Humira în doză de 40 mg/MTX din două în două săptămâni pe o perioadă de până la 10 ani.

Studiul PR IV a evaluat în primul rând siguranţa medicamentului la 636 pacienţi cu vârsta ≥18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă, moderată până la severă. Au fost admişi în studiu fie pacienţi care nu mai fuseseră niciodată trataţi cu medicamente antireumatice modificatoare de boală, fie pacienţi care şi-au continuat tratamentul antireumatic pre-existent, cu condiţia ca acesta să fie menţinut pe o perioadă de minim 28 zile. Aceste tratamente au constat în administrarea de metotrexat, leflunomidă, hidroxiclorochină, sulfasalazină şi/sau săruri de aur. Pacienţii au fost randomizaţi cu Humira în doză de 40 mg sau placebo din două în două săptămâni, timp de 24 săptămâni.

În Studiul PR V au fost evaluaţi 799 pacienţi adulţi, cu poliartrită reumatoidă activă precoce moderată până la severă (durata medie a bolii mai mică de 9 luni), pacienţi netrataţi anterior cu metotrexat. Acest studiu a evaluat eficacitatea tratamentului în ceea ce priveşte reducerea semnelor şi simptomelor precum şi rata progresiei deteriorărilor articulare în cazul utilizării Humira 40 mg administrat la două săptămâni/terapie concomitentă cu metotrexat, Humira 40 mg la două săptămâni administrat în monoterapie şi metotrexat în monoterapie, timp de 104 săptămâni. La finalizarea primelor 104 săptămâni, 497 pacienţi au fost înrolaţi într-o fază de extensie deschisă în care s-a administrat Humira 40 mg la două săptămâni pentru o periodă de până la 10 ani.

Obiectivul principal final al studiilor PR I, II şi III şi obiectivul secundar final al studiului PR IV, a fost procentul de pacienţi care au prezentat un răspuns ACR 20 în Săptămâna 24 sau 26. Obiectivul principal final al studiului PR V a fost procentul de pacienţi care au obţinut un răspuns ACR 50 în Săptămâna 52. Studiile PR III şi V au avut un obiectiv final suplimentar la 52 săptămâni şi anume întârzierea progresiei bolii (evidenţiată cu ajutorul parametrilor examinării radiologice). Studiul PR III a mai avut ca obiectiv primar final şi modificarea calităţii vieţii.

Răspuns ACR

Procentul de pacienţi trataţi cu Humira care au obţinut un răspuns ACR 20, 50 şi 70 a fost consecvent în studiile PR I, II şi III. Răspunsul terapeutic la doza de 40 mg administrată din două în două săptămâni este prezentat în Tabelul 8.

Tabelul 8
Răspunsul ACR în cadrul studiilor placebo controlate
(Procentul de pacienţi)

Răspunsul	Studiul PR I[a]**		Studiul PR II[a]**		Studiul PR III[a]**	
	Placebo/ MTX[c] n=60	Humira[b]/ MTX[c] n=63	Placebo n=110	Humira[b] n=113	Placebo/ MTX[c] n=200	Humira[b]/MTX[c] n=207
ACR 20						
6 luni	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 luni	NA	NA	NA	NA	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 luni	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 luni	NA	NA	NA	NA	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 luni	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 luni	NA	NA	NA	NA	4,5%	23,2%

[a] Studiul PR I la 24 săptămâni, studiul PR II la 26 săptămâni şi studiul PR III la 24 şi 52 săptămâni
[b] 40 mg Humira administrate din două în două săptămâni
[c] MTX=metotrexat
**p < 0,01, Humira faţă de placebo

În studiile PR I-IV, toate componentele individuale ale criteriilor răspunsului ACR (număr de articulaţii dureroase şi tumefiate, evaluarea medicilor şi pacienţilor referitoare la activitatea bolii şi la durere, valorile indicelui de incapacitate (HAQ) şi valorile CRP (mg/dl)) au fost ameliorate după 24 sau 26 săptămâni comparativ cu placebo. În studiul PR III, aceste ameliorări s-au menţinut pe o durată de 52 săptămâni.

În faza de extensie deschisă a unui studiu III pentru PR, majoritatea pacienţilor care au avut răspuns conform criteriilor ACR, atunci când au fost evaluaţi, au menţinut răspunsul timp de până la 10 ani. Din 207 pacienţi care au fost randomizaţi cu Humira 40 mg la două săptămâni, 114 pacienţi au continuat Humira 40 mg la două săptămâni, timp de 5 ani. Dintre aceştia, 86 pacienţi (75,4%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 20; 72 pacienţi (63,2%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 50 şi 41 pacienţi (36%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 70. Din 207 pacienţi, 81 pacienţi au continuat Humira 40 mg la două săptămâni, timp de 10 ani. Dintre aceştia, 64 pacienţi (79%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 20; 56 pacienţi (69,1%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 50 şi 43 pacienţi (53,1%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 70.

În studiul PR IV, răspunsul ACR 20 la pacienţii trataţi cu Humira şi tratamentul standard a fost, din punct de vedere statistic, semnificativ mai bun decât în cazul pacienţilor trataţi cu placebo şi tratamentul standard (p < 0,001).

În studiile PR I-IV, pacienţii trataţi cu Humira atinseseră deja atât răspuns ACR 20, cât şi ACR 50, semnificative din punct de vedere statistic comparativ cu placebo, după numai una sau două săptămâni de la iniţierea tratamentului.

În studiul PR V, în Săptămâna 52, la pacienţii cu poliartrită reumatoidă precoce, netrataţi anterior cu metotrexat, tratamentul concomitent cu Humira şi metotrexat a dus la atingerea unui răspuns ACR mai rapid şi semnificativ mai mare decât în cazul folosirii metotrexat în monoterapie şi Humira în monoterapie. Răspunsurile au fost menţinute până în Săptămâna 104 (vezi Tabelul 9).

Tabelul 9
Răspunsul ACR în cadrul studiului PR V
(Procentul de pacienţi)

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

a valoarea p este obţinută prin compararea perechilor metotrexat monoterapie şi combinaţia Humira/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney
b valoarea p este obţinută prin compararea perechilor Humira monoterapie şi combinaţia Humira/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney
c valoarea p este obţinută prin compararea perechilor Humira monoterapie şi metotrexat monoterapie folosindu-se testul U, Mann-Whitney

În extensia deschisă a studiului PR V, ratele de răspuns ACR urmărite o perioadă de până la 10 ani s-au menținut. Dintre cei 542 pacienți care au fost randomizați pentru Humira 40 mg la două săptămâni, 170 pacienți au continuat tratamentul cu Humira 40 mg la două săptămâni timp de 10 ani. Dintre aceștia, 154 pacienți (90,6%) au avut răspuns ACR 20; 127 pacienți (74,7%) au avut răspuns ACR 50 și 102 pacienți (60,0%) au avut răspuns ACR 70.

În săptămâna 52, 42,9% din pacienţii care au primit un tratament concomitent cu Humira şi metotrexat au obţinut remisiune clinică (DAS28 (PCR) < 2,6) comparativ cu 20,6% din pacienţi care au primit metotrexat în monoterapie şi 23,4% din pacienţii care au primit Humira în monoterapie. Tratamentul concomitent cu Humira şi metotrexat a fost superior din punct de vedere clinic şi statistic în ceea ce priveşte obţinerea unei remisiuni a bolii la pacienţii cu poliartrită reumatoidă precoce moderată până la severă, comparativ cu tratamentul cu metotrexat ($p < 0,001$) sau Humira în monoterapie ($p < 0,001$). Răspunsul pentru cele două grupuri de monoterapie a fost similar ($p = 0,447$). Dintre cei 342 de subiecți randomizați inițial pentru Humira în monoterapie sau pentru tratament asociat Humira/metotrexat și care au intrat în extensia deschisă a studiului, 171 subiecți au finalizat 10 ani de tratament cu Humira. Dintre aceștia, 109 subiecți (63,7%) au fost raportați ca fiind în remisie la 10 ani.

Răspuns radiografic

În studiul PR III, în care pacienţii trataţi cu Humira au avut o durată medie a poliartritei reumatoide de aproximativ 11 ani, distrugerea articulară structurală a fost evaluată radiografic şi exprimată ca modificare a Scorului Sharp Total (SST) modificat şi a componentelor sale, a scorului de eroziune şi a scorului de îngustare a spaţiului articular. La 6 şi 12 luni pacienţii care au primit Humira concomitent cu metotrexat au demonstrat o evoluţie radiografică semnificativ mai redusă decât pacienţii care au primit doar metotrexat (vezi Tabelul 10).

În faza de extensie deschisă a studiului PR III, la o parte dintre pacienţi, reducerea ratei de progresie a distrugerii structurale este menţinută pe durata a 8 şi 10 ani. Au fost evaluaţi radiografic, la 8 ani, 81 din 207 pacienţi trataţi iniţial cu 40 mg Humira la două săptămâni. Printre aceştia, 48 pacienţi nu au demonstrat o evoluţie a distrugerii structurale faţă de starea iniţială, exprimată ca modificare în 0,5 sau mai puţin a scorului SSTm. La 10 ani, au fost evaluaţi radiologic 79 din 207 pacienţi trataţi iniţial cu Humira 40 mg la două săptămâni. Dintre aceştia, 40 de pacienţi nu au arătat nicio evoluţie a distrugerii structurale definită de o schimbare faţă de valoarea iniţială, în SSTm de 0,5 sau mai puţin.

Tabelul 10
Modificări radiografice medii peste 12 luni în cadrul Studiului PR III

	Placebo/ MTX[a]	Humira/MTX 40 mg din două în două săptămâni	Placebo/MTX-Humira/MTX (Interval[b] de siguranţă 95%)	Valoarea p
Scor Sharp Total	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	<0,001[c]
Scor de uzură	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	<0,001
Scor JSN[d]	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

[a] metotrexat
[b] intervale de siguranţă de 95% pentru diferenţele de modificare a scorurilor între metotrexat şi Humira.
[c] Pe baza analizei scorurilor
[d] Îngustarea spaţiului articular

În studiul PR V, distrucţia structurală a articulaţiilor a fost evaluată radiologic şi a fost formulată ca schimbare în Scorul Sharp Total (vezi Tabelul 11).

Tabelul 11
Modificări medii radiografice în Săptămâna 52, în cadrul Studiului PR V

	MTX n=257 (95% interval de siguranţă)	Humira n=274 (95% interval de siguranţă)	Humira/ MTX n=268 (95% interval de siguranţă)	valuare p-[a]	valuare p-[b]	valuare p-[c]
Scor Sharp Total	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	<0,001	0,0020	<0,001
Scor de eroziune	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	<0,001	0,0082	<0,001
Scor 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] valoarea p este obţinută prin compararea perechilor metotrexat monoterapie şi combinaţia Humira/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney
[b] valoarea p este obţinută prin compararea perechilor Humira monoterapie şi combinaţia Humira/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney
[c] valoarea p este obţinută prin compararea perechilor Humira monoterapie şi metotrexat monoterapie folosindu-se testul U, Mann-Whitney

După 52 şi respectiv 104 săptămâni de tratament, procentul pacienţilor la care nu s-a observat progresie (modificare faţă de valoarea iniţială a Scorului Sharp Total ≤ 0,5) a fost semnificativ mai mare în grupul tratat concomitent cu Humira şi metotrexat (63,8% şi respectiv 61,2%) comparativ cu grupul tratat cu metotrexat în monoterapie (37,4% şi respectiv 33,5%, p < 0,001) şi grupul tratat cu Humira în monoterapie (50,7%, p < 0,002 şi respectiv 44,5%, p < 0,001).

În extensia deschisă a studiului PR V, la pacienții randomizați inițial pentru metotrexat în monoterapie, pentru Humira în monoterapie și respectiv pentru tratament concomitent cu Humira/metotrexat, modificarea medie a Scorului Sharp Total modificat la nivelul anului al 10-lea față de valoarea inițială a fost de 10,8, 9,2 și respectiv 3,9. Proporțiile corespunzătoare de pacienți fără progresie radiografică au fost 31,3%, 23,7% și respectiv 36,7%.

Calitatea vieţii şi funcţionalitatea articulară

Calitatea vieţii în funcţie de starea de sănătate şi funcţia motorie au fost evaluate cu ajutorul indicelui de dizabilitate din chestionarul de evaluare a sănătăţii (Health Assessment Questionaire–HAQ) în toate cele patru studii adecvate şi bine controlate şi a fost un obiectiv primar prespecificat la Săptămâna 52 în studiul PR III. Toate dozele/schemele de administrare a Humira în toate cele patru studii au demonstrat ameliorarea mai mare, semnificativ statistic, a indexului HAQ faţă de situaţia iniţială, în

Luna 6, comparativ cu placebo. Aceeaşi situaţie a fost observată în studiul PR III la Săptămâna 52. Rezultatele SF36 (Short Form Health Survay- Sondaj asupra stării de sănătate, forma prescurtată) pentru toate dozele/schemele de administrare a Humira din cele patru studii susţin observaţiile/rezultatele anterior anunţate cu scoruri semnificative statistic ale evaluării componenţei fizice precum şi cu scoruri semnificative statistic referitoare la durere şi la domeniul vitalităţii pentru doza de 40 mg o dată la 2 săptămâni. În toate cele trei studii în care s-a monitorizat fatigabilitatea (studiile PR I, III, IV), a fost observată o reducere semnificativă statistic a acesteia, aşa cum a fost evaluată prin scorurile de evaluare funcţională a terapiei pentru o boală cronică (FACIT).

În studiul PR III, majoritatea pacienţilor care au atins ameliorarea funcţiei motorii şi au continuat tratamentul, au menţinut ameliorarea până în săptămâna 520 (120 luni) de tratament de tip "deschis". Ameliorarea calităţii vieţii a fost măsurată până în săptămâna 156 (36 luni) şi ameliorarea s-a menţinut pe parcursul acestei perioade.

În studiul PR V, îmbunătăţirea indicelui de dizabilitate HAQ şi componenta fizică a SF36 au prezentat o ameliorare mai mare în tratamentul concomitent cu Humira şi metotrexat comparativ cu tratamentul cu metotrexat şi Humira în monoterapie în Săptămâna 52, îmbunătăţire care s-a menţinut până în Săptămâna 104 ($p < 0,001$). La cei 250 de subiecți care au finalizat faza de extensie deschisă a studiului, îmbunătățirea funcției fizice a fost menținută pe parcursul perioadei de 10 ani de tratament.

Spondiloartrită axială

Spondilită anchilozantă (SA)

În două studii clinice randomizate dublu-orb, placebo controlate, cu o durată de 24 săptămâni, au fost trataţi cu Humira 40 mg din două în două săptămâni, 393 pacienţi cu spondilită anchilozantă activă (scorul mediu iniţial al activităţii bolii [Index Bath de activitate a spondilitei anchilozante (BASDAI)] a fost de 6,3 pentru toate grupurile) care au avut un răspuns necorespunzător la tratamentul obişnuit. 79 pacienţi (20,1%) au fost trataţi concomitent cu medicamente antireumatice modificatoare de boală şi 37 pacienţi (9,4%) au fost trataţi cu glucocorticoizi. Perioada de studiu orb a fost urmată de perioada de studiu deschis, timp în care pacienţii au primit tratament cu Humira 40 mg administrat subcutanat din două în două săptămâni pentru încă 28 săptămâni. Subiecţii (n=215, 54,7%) care nu au atins ASAS 20 în săptămâna 12, 16 sau 20, au primit adalimumab 40 mg săptămânal de la începutul perioadei de studiu deschis şi s-a considerat ulterior în analiza statistică a studiului dublu orb ca fiind fără răspuns la tratament.

Într-un studiu SA I mai mare în care au fost înrolaţi 315 pacienţi, rezultatele au arătat o îmbunătăţire semnificativă statistic a semnelor şi simptomelor la pacienţi cu spondilită anchilozantă trataţi cu Humira comparativ cu placebo. Un răspuns important a fost observat prima dată în Săptămâna 2 şi s-a menţinut timp de 24 săptămâni (Tabelul 12).

Tabelul 12
Rezultate privind eficacitatea în studiul SA placebo-controlat-Studiul I
Reducerea semnelor şi simptomelor

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

***,** Semnificativ statistic la p < 0,001, < 0,01 pentru toate comparaţiile între Humira şi placebo în săptămânile 2,12 şi 24.
[a] Evaluare în spondilita anchilozantă
[b] Index Bath de activitate a spondilitei anchilozante

Pacienţii trataţi cu Humira au avut SF36 şi indicele din chestionarul de evaluare a stării de sănătate (ASQoL) semnificativ îmbunătăţite în Săptămâna 12 şi s-a menţinut în Săptămâna 24.

Evoluţii similare (nu toate semnificative statistic) au fost observate într-un studiu SA II dublu-orb, randomizat, placebo-controlat la 82 pacienţi adulţi cu spondilită anchilozantă activă.

Spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante

Siguranța și eficacitatea Humira au fost evaluate în două studii randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, la pacienți cu spondiloartrită axială fără dovadă radiologică de SA (nr-axSpA). În Studiul I nr-axSpA au fos evaluați pacienți cu nr-ax SpA activă. Studiul II nr-axSpA este un studiu tip retragere tratament pentru pacienții cu nr-axSpA activă care au obținut remisie în timpul tratamentului deschis cu Humira.

Studiul I nr-axSpA

În Studiul I nr-axSpA, un studiu randomizat, dublu orb, placebo controlat, cu o durată de 12 săptămâni, tratamentul cu Humira 40 mg, doza administrată din două în două săptămâni, a fost evaluat la 185 pacienţi cu nr-axSpA activă (scorul mediu iniţial al activităţii bolii [Index Bath de activitate a spondilitei anchilozante (BASDAI)] a fost 6,4 pentru pacienţii trataţi cu Humira şi 6,5 cărora le-a fost administrat placebo), care au avut un răspuns inadecvat sau intoleranţă la ≥1 AINS ori o contraindicaţie pentru AINS.

Treizeci şi trei pacienţi (18%) au fost trataţi concomitent cu medicaţie antireumatică modificatoare de boală şi 146 pacienţi (79%) cu AINS, la momentul iniţial. Perioada de studiu orb a fost urmată de perioada de extensie deschisă, timp în care pacienţii au fost trataţi cu Humira 40 mg, administrat subcutanat din două în două săptămâni, pe o perioadă adiţională de până la 144 săptămâni. Rezultatele din săptămâna 12 au arătat o îmbunătăţire semnificativă a semnelor şi simptomelor

nr-axSpA activă, la pacienţii trataţi cu Humira comparativ cu cei cărora le-a fost administrat placebo (Tabelul 13).

Tabelul 13
Rezultate privind eficacitatea în Studiul I nr-axSpA placebo-controlat

Dublu-orb **Răspuns în săptămâna 12**	**Placebo** **N=94**	**Humira** **N=91**
ASAS[a] 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS remisie parţială	5%	16%***
BASDAI[b] 50	15%	35%**
ASDAS[c,d,e]	-0,3	-1,0***
ASDAS Boală inactivă	4%	24%***
hs-CRP[d,f,g]	-0,3	-4,7***
SPARCC[h] RMN Articulaţii sacroiliace[d,i]	-0,6	-3,2**
SPARCC RMN Coloană vertebrală[d,j]	-0,2	-1,8**

[a] Evaluăre conform Societăţii Internaţionale de Spondiloartrită
[b] Index Bath de activitate a spondilitei anchilozante
[c] Scor de activitate a spondilitei anchilozante
[d] modificare medie faţă de valoarea iniţială
[e] n=91 placebo şi n=87 Humira
[f] Proteina C-Reactivă sensibilitate mare (mg/l)
[g] n=73 placebo şi n=70 Humira
[h] Consorţiul de Cercetare pentru Spondiloartrită din Canada
[i] n=84 placebo şi Humira
[j] n=82 placebo şi n=85 Humira
***,**, *Semnificativ statistic la p < 0,001, < 0,01 şi respectiv < 0,05 pentru toate comparaţiile între Humira şi placebo

În extensia deschisă, la pacienţii trataţi cu Humira a fost menținută îmbunătățirea semnelor şi simptomelor până la Săptămâna 156.

Oprirea inflamației

Îmbunătățirea semnificativă a semnelor de inflamaţie, măsurată prin hs-CRP şi RMN atât la articulaţiile sacroiliace cât şi la coloana vertebrală, a fost menținută la pacienții trataţi cu Humira până la Săptămâna 156 și respectiv Săptămâna 104.

Calitatea vieții și funcționalitatea articulară

Au fost evaluate calitatea vieţii în relaţie cu sănătatea şi starea fizică, utilizând chestionarele HAQ-S şi SF 36. Comparativ cu placebo, Humira a arătat o îmbunătăţire semnificativ statistică mai mare în scorul total HAQ-S şi scorul componentei fizice SF-36 (SCF) de la momentul iniţial până în săptămâna 12. Îmbunătăţirea calităţii vieţii şi funcţionalitatea articulară s-a menţinut în timpul extensiei deschise până în Săptămâna 156.

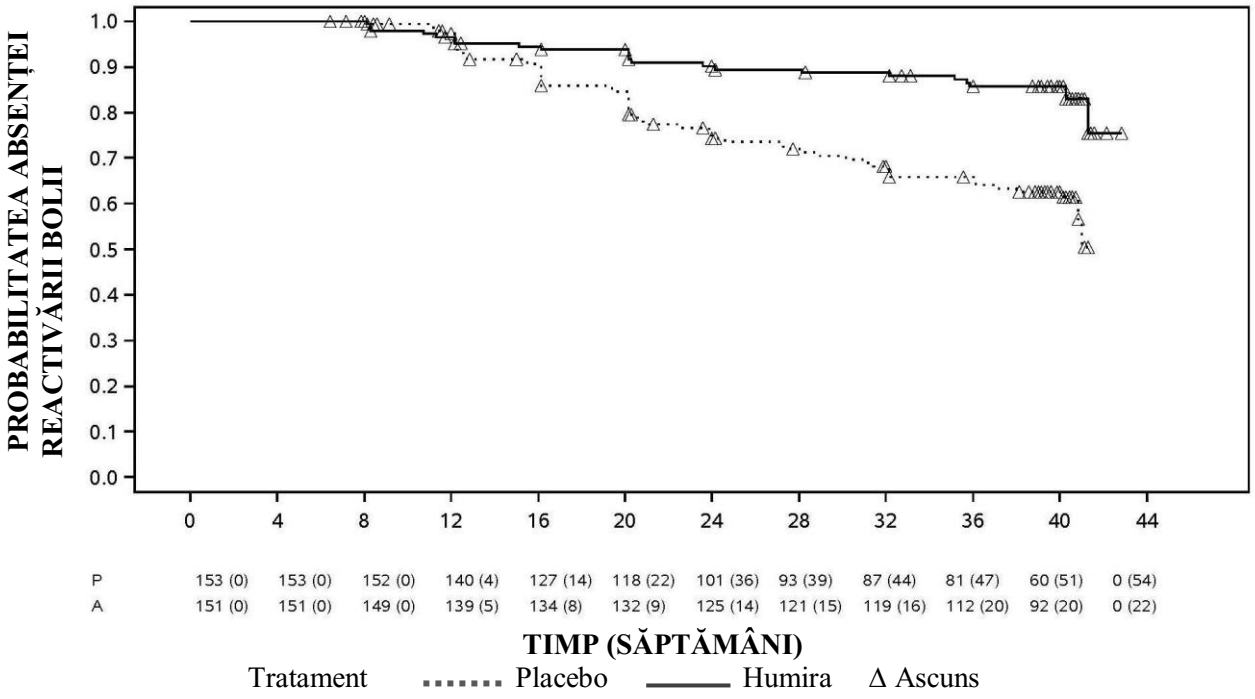
Studiul II nr-axSpA

În perioada deschisă a Studiului II nr-axSpA, au fost înrolați 673 pacienți cu nr-axSpA activă (scorul mediu iniţial al activităţii bolii [BASDAI] a fost de 7,0) care au avut un răspuns inadecvat la ≥ 2 AINS sau o intoleranță sau contraindicaţie pentru AINS, timp în care au primit Humira 40 mg la două săptămâni timp de 28 de săptămâni. Aceşti pacienți au avut, de asemenea, evidențe obiective ale inflamației articulațiilor sacroiliace sau ale coloanei vertebrale la examenul RMN sau valori crescute ale PCR cu sensibilitate mare. Pacienții care au obținut remisie susținută timp de cel puțin 12

săptămâni (N=305) (ASDAS <1,3 în săptămânile 16, 20, 24 și 28) în timpul perioadei deschise au fost apoi randomizați pentru a primi fie un tratament continuu cu Humira 40 mg la două săptămâni (N = 152) fie placebo (N = 153) timp de încă 40 de săptămâni în perioada dublu-orb, placebo-controlată (durata totală a studiului este de 68 săptămâni). Subiecții la care s-a reactivat boala în perioada dublu-orb au primit tratament de salvare cu Humira 40 mg la două săptămâni timp de cel puțin 12 săptămâni.

Obiectivul principal privind eficacitatea a fost procentul pacienților la care nu s-a reactivat boala până în Săptămâna 68 de studiu. Reactivarea bolii a fost definită ca ASDAS ≥ 2,1 la două vizite consecutive efectuate la interval de patru săptămâni. La un procent mai mare de pacienți tratați cu Humira nu s-a reactivat boala în timpul perioadei dublu-orb, comparativ cu cei tratați cu placebo (70,4% față de 47,1%, p < 0,001) (figura 1).

Figura 1: Curbele Kaplan-Meier sumarizând timpul până la reactivarea bolii în Studiul II nr-axSpA



Notă: P = Placebo (Număr la Risc (reactivare)); A = HUMIRA (Număr la Risc (reactivare)).

Dintre cei 68 de pacienți din grupul alocat întreruperii tratamentului la care s-a reactivat boala, 65 de pacienți au terminat 12 săptămâni de tratament de salvare cu Humira, dintre care la 37 pacienți (56,9%) s-a obținut remisia (ASDAS < 1,3) după 12 săptămâni de reluare a tratamentului deschis.

Până în Săptămâna 68, pacienții cărora li s-a administrat tratament continuu cu Humira au avut o îmbunătățire mai mare, semnificativă statistic a semnelor și simptomelor nr-axSpA active comparativ cu pacienții alocați grupului de întrerupere a tratamentului în timpul perioadei dublu-orb a studiului (Tabelul 14).

Tabelul 14
Răspunsul privind eficacitatea în perioada placebo-controlată în Studiul II nr-axSpA

Dublu-orb **Răspuns în Săptămâna 68**	**Placebo** **N=153**	**Humira** **N=152**
ASAS[a,b] 20	47,1%	70,4%***
ASAS[a,b] 40	45,8%	65,8%***
ASAS[a] Remisie parțială	26,8%	42,1%**
ASDAS[c] Boală inactivă	33,3%	57,2%***
Reactivare parțială[d]	64,1%	40,8%***

[a] Evaluarea Societății internaționale de Spondilatrită
[b] Valoarea inițială este definită ca valoare inițială în perioada deschisă atunci când pacienții au boală activă.
[c] Scorul de activitate al bolii spondilită anchilozantă
[d] Reactivare parțială este definită ca ASDAS ≥ 1,3 dar < 2,1 la 2 vizite consecutive.
***, ** Semnificativ statistic la $p < 0,001$ şi respectiv $p < 0,01$, pentru toate comparațiile între Humira şi placebo.

Artrită psoriazică

În două studii clinice placebo-controlate, studiile APs I şi II, efectuate la pacienţi cu artrită psoriazică activă forma moderată până la severă, s-a studiat administrarea a 40 mg Humira la fiecare două săptămâni. În studiul APs I, cu o durată de 24 săptămâni, au fost trataţi 313 pacienţi adulţi care au avut un răspuns necorespunzător la tratamentul cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, iar dintre aceştia aproximativ 50% utilizau metotrexat. În studiul APs II, cu o durată de 12 săptămâni, au fost trataţi 100 pacienţi care au avut un răspuns necorespunzător la tratamentul DMARD. La finalul ambelor studii, au fost înrolaţi 383 pacienţi în studiul extins deschis, la care li s-a administrat Humira 40 mg la două săptămâni.

Nu există date suficiente în ceea ce priveşte eficacitatea Humira la pacienţii cu artrită psoriazică asemănătoare spondilitei ankilopoetice, datorită numărului mic de pacienţi evaluaţi.

Tabelul 15
Răspunsul ACR în cadrul studiilor placebo controlate privind artrita psoriazică
(Procentul de pacienţi)

	Studiul APs I		**Studiul APs II**	
Răspuns	Placebo N=162	Humira N=151	Placebo N=49	Humira N=51
ACR 20				
Săptămâna 12	14%	58%***	16%	39%*
Săptămâna 24	15%	57%***	N/A	N/A
ACR 50				
Săptămâna 12	4%	36%***	2%	25%***
Săptămâna 24	6%	39%	N/A	N/A
ACR 70				
Săptămâna 12	1%	20%***	0%	14%*
Săptămâna 24	1%	23%***	N/A	N/A

*** $p < 0,001$ pentru toate comparaţiile între Humira şi placebo.
* $p < 0,05$ pentru toate comparaţiile între Humira şi placebo
N/A nu este cazul

Răspunsurile ACR în studiul APs I au fost similare cu şi fără tratament concomitent cu metotrexat. Răspunsurile ACR s-au menţinut în studiul extins deschis până la 136 săptămâni.

În studiile cu privire la artrita psoriazică au fost controlate modificările radiologice. S-au efectuat radiografii ale mâinii, încheieturilor mâinii şi ale picioarelor în faza iniţială şi în Săptămâna 24 în

timpul perioadei dublu-orb atunci când pacienţii utilizau Humira sau placebo şi în Săptămâna 48 atunci când toţi pacienţii erau în perioada deschisă cu Humira. A fost utilizat un Scor Sharp Total modificat (SSTm) care a inclus articulaţiile interfalangiene distale (adică, nu este identic cu SST utilizat pentru artrita reumatoidă).

Tratamentul cu Humira a redus rata progresiei modificărilor articulare periferice comparativ cu administrarea de placebo prin măsurarea schimbărilor de la faza iniţială a scorului SSTm (media±DS) 0,8 ± 2,5 la grupul ce a utilizat placebo (în Săptămâna 24) comparativ cu 0,0 ± 1,9; ($p<0,001$) la grupul tratat cu Humira (în Săptămâna 48).

Din pacienţii trataţi cu Humira care nu au avut evoluţie favorabilă radiologică de la faza iniţială până în Săptămâna 48 (n=102), 84% au continuat să nu prezinte evoluţie favorabilă radiologică pe parcursul a 144 săptămâni de tratament.
Pacienţii trataţi cu Humira au demonstrat o îmbunătăţire a activităţii fizice semnificativă statistic în Săptămâna 24, conform testelor HAQ şi Chestionarului Short Form Health (SF 36) comparativ cu cei care au utilizat placebo. Îmbunătăţirea activităţii fizice a continuat în timpul extensiei deschise până în Săptămâna 136.

Psoriazis

Siguranţa şi eficacitatea tratamentului cu Humira au fost evaluate în studii clinice randomizate, dublu-orb, la pacienţii adulţi cu plăci cronice de psoriazis (cu interesare a BSA (Aria de suprafaţă corporală) ≥10% şi Indicele de Severitate a Suprafeţelor de Psoriazis (PASI) ≥12 sau ≥10) care erau candidaţi la un tratament sistemic sau fototerapie. 73% din pacienţii înrolaţi în Studiile I şi II cu privire la psoriazis au utilizat anterior tratament sistemic sau fototerapie. Siguranța și eficacitatea tratamentului cu Humira au fost evaluate și la pacienți adulți cu placarde cronice moderate până la severe de psoriazis și concomitent psoriazis palmar și/sau plantar care erau candidați la un tratament sistemic într-un studiu clinic randomizat dublu-orb (Studiul III referitor la psoriazis).

Studiul I (REVEAL) cu privire la psoriazis a evaluat 1212 pacienţi pe parcursul a trei perioade de tratament. În timpul perioadei A, pacienţii au utilizat placebo sau Humira în doza iniţială de 80 mg urmată după o săptămână de la doza iniţială, de 40 mg la două săptămâni. După 16 săptămâni de tratament, pacienţii care au atins cel puţin un PASI 75 (scorul PASI îmbunătăţit cu cel puţin 75% faţă de valoarea iniţială), au intrat în Perioada B şi au utilizat deschis 40 mg Humira la două săptămâni. Pacienţii care au menţinut un răspuns ≥ PASI 75 în Săptămâna 33 şi au fost iniţial randomizaţi cu tratament activ în Perioada A, au fost re-randomizaţi în Perioada C să utilizeze 40 mg Humira la două săptămâni sau placebo pentru încă 19 săptămâni. Pentru toate grupele de tratament, scorul mediu iniţial PASI a fost de 18,9 şi scorul iniţial de Evaluarea Medicală Globală (PGA) a fost clasificat de la "moderat" (au fost incluşi 53% din subiecţi), la "sever"(41%) şi la "foarte sever" (6%).

Studiul II (CHAMPION) a comparat eficacitatea şi siguranţa utilizării Humira la 271 pacienţi faţă de utilizarea metotrexatului şi placebo. Pacienţii au utilizat placebo, o doză iniţială de 7,5 mg metotrexat (MTX) şi apoi doza a crescut până în Săptămâna 12, până la doza maximă de 25 mg, sau o doză iniţială de 80 mg Humira urmată de 40 mg la două săptămâni (la o săptămână după doza iniţială) timp de 16 săptămâni. Nu sunt date disponibile privind comparaţia Humira şi MTX peste 16 săptămâni de tratament. Pacienţii care au utilizat MTX şi care au atins un răspuns ≥ PASI 50 în săptămâna 8 şi/sau 12 nu au utilizat doze suplimentare crescute. Pentru toate grupele de tratament, scorul mediu iniţial PASI a fost de 19,7 şi scorul iniţial PGA a fost clasificat de la "uşor" (< 1%), la "moderat" (48%), la "sever" (46%) şi la "foarte sever" (6%).

Pacienţii care au participat în studiile de fază 2 şi 3 pentru psoriazis au fost eligibili pentru înrolarea într-un studiu extins, deschis în care Humira a fost administrat suplimentar pentru încă cel puţin 108 săptămâni.

În Studiile I şi II cu privire la psoriazis, criteriul final principal a fost procentul pacienţilor care au atins un răspuns PASI 75 de la iniţiere până în săptămâna 16 (vezi tabelele 16 şi 17).

Tabelul 16
Studiul I (REVEAL) Psoriazis
Rezultatele privind eficacitatea în Săptămâna 16

	Placebo N=398 n (%)	**40 mg Humira la două săptămâni N=814 n (%)**
≥PASI 75[a]	26 (6,5)	578 (70,9)[b]
PASI 100	3 (0,8)	163 (20)[b]
PGA: Normal/minimal	17 (4,3)	506 (62,2)[b]
[a] Procentul pacienţilor care au atins răspunsul PASI 75 a fost calculat ca interval ajustat la valoarea medie [b] p < 0,001, Humira versus placebo		

Tabelul 17
Studiul II (CHAMPION) Psoriazis
Rezultatele privind eficacitatea în Săptămâna 16

	Placebo N=53 n (%)	**MTX N=110 n (%)**	**40 mg Humira la două săptămâni 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: Normal/minimal	6 (11,3)	33 (30)	79 (73,1)[a, b]
[a] p <0,001Humira versus placebo [b] p <0,001 Humira versus metotrexat [c] p <0,01 Humira versus placebo [d] p <0,05 Humira versus metotrexat			

În Studiul I cu privire la psoriazis, 28% din pacienţii care au răspuns PASI 75 şi au fost re-randomizaţi cu placebo în Săptămâna 33 comparativ cu 5% care au continuat Humira, p < 0,001, au fost calificaţi cu "pierderea răspunsului corespunzător" (scorul PASI după Săptămâna 33şi în sau înainte de Săptămâna 52 a avut ca rezultat un răspuns < PASI 50 faţă de valoarea iniţială cu o creştere minimă de 6 puncte a scorului PASI faţă de Săptămâna 33). 38% (25/66) şi 55% (36/66) din pacienţii care au pierdut răspunsul corespunzător după re-randomizare cu placebo, care apoi au fost înrolaţi în studiul extensiv deschis, au avut răspuns PASI 75 după 12 şi respectiv 24 săptămâni de re-tratament.

În Studiul I cu privire la psoriazis, 233 pacienţii care au prezentat un răspuns PASI 75 în Săptămâna 16 şi în Săptămâna 33 au urmat tratament neîntrerupt cu Humira timp de 52 săptămâni şi au continuat tratamentul cu Humira într-un studiu de tip extins, deschis. După o perioadă suplimentară de tip deschis de 108 săptămâni de tratament (în total 160 săptămâni), PASI 75 şi scorul minim iniţial PGA la aceşti pacienţi a fost 74,7% şi respectiv 59%. Într-o analiză în care toţi pacienţii care au fost scoşi din studiu din cauza evenimentelor adverse sau a lipsei de eficacitate sau a căror doză a fost crescută au fost consideraţi non-responsivi, PASI 75 şi scorul minim iniţial PGA la aceşti pacienţi au fost 69,6% şi respectiv 55,7%, după o perioadă suplimentară de tip deschis de 108 săptămâni de tratament (în total 160 săptămâni).

Într-un studiu de tip extins, deschis, 347 pacienţi care au răspuns la tratament în mod constant, au participat la o evaluare a perioadei de întrerupere şi de reluare a tratamentului. În timpul perioadei de întrerupere a tratamentului, simptomele psoriazisului au revenit de-a lungul perioadei cu un interval de timp median între recăderi (scădere a scorului iniţial PGA la "moderat" sau chiar mai grav) de aproximativ 5 luni. Niciunul dintre aceşti pacienţi nu a prezentat rebound în timpul perioadei de întrerupere a tratamentului. 76,5% (218/285) dintre pacienţii care au reluat tratamentul au avut după 16 săptămâni de la reînceperea tratamentului un răspuns PGA "uşor" sau "minim", indiferent dacă simptomatologia a recidivat în timpul întreruperii tratamentului sau nu (69,1% [123/178] dintre

pacienţii a căror simptomatologie a recidivat şi respectiv 88,8% [95/107] dintre pacienţii a căror simptomatologie nu a recidivat în timpul perioadei de întrerupere a tratamentului). S-a observat un profil al siguranţei similar în timpul perioadei de reluare a tratamentului cu cel din perioada de întrerupere a tratamentului.

A fost demonstrată prin DLQI (Indice Dermatologic privind Calitatea Vieţii) o îmbunătăţire semnificativă în Săptămâna 16 faţă de faza iniţială, comparativ cu placebo (Studiul I şi II) şi cu MTX (Studiul II). În Studiul I, îmbunătăţirea scorurilor componentelor fizice şi mentale ale SF-36 a fost de asemenea semnificativă în comparaţie cu placebo.

În studiul extins, deschis, 26,4% (93/349) şi 37,8% (132/349) dintre pacienţii cărora li s-a crescut doza de la 40 mg la două săptămâni, la 40 mg săptămânal datorită răspunsului PASI sub 50%, au prezentat răspuns PASI 75 în săptămâna 12 şi respectiv 24.

În Studiul III cu privire la psoriazis (REACH) au fost comparate eficacitatea și siguranța Humira față de placebo la 72 pacienți cu placarde cronice moderate până la severe de psoriazis și psoriazis palmar și/sau plantar. Pacienților li s-a administrat o doză inițială de 80 mg Humira, urmată de 40 mg la fiecare două săptămâni (cu începere la o săptămână de la doza inițială) sau placebo pentru 16 săptămâni. În săptămâna 16, o proporție statistic semnificativ mai mare de pacienți care au utilizat Humira au obținut un răspuns PGA "fără leziuni" sau "cu leziuni minime" pentru mâini și/sau picioare comparativ cu pacienții care au utilizat placebo (30,6%, respectiv 4,3% [P = 0,014]).

În Studiul IV cu privire la psoriazis au fost comparate eficacitatea și siguranța Humira față de placebo la 217 pacienți adulți cu psoriazis unghial moderat până la sever. Pacienții au primit o doză inițială de Humira 80 mg urmată de 40 mg la două săptămâni (cu începere la o săptămână de la doza inițială) sau placebo, pentru 26 săptămâni urmat de un tratament deschis cu Humira pentru încă 26 săptămâni. Evaluarea psoriazisului unghial a inclus Indicele de severitate al psoriazisului unghial modificat (mNAPSI), Evaluarea globală a medicului pentru psoriazisul unghial (PGA-F) și Indicele de severitate a psoriazisului unghial (NAPSI) (vezi Tabelul 18). Humira a demonstrat un beneficiu al tratamentului la pacienții cu psoriazis unghial cu grade diferite de afectare cutanată (BSA ≥ 10% (60% dintre pacienți) și BSA < 10% și ≥ 5% (40% dintre pacienți)).

Tabelul 18
Studiul IV pentru psoriazis
Rezultate privind eficacitatea la 16, 26 și 52 săptămâni

Obiectiv final	Săptămâna 16 Controlat - Placebo		Săptămâna 26 Controlat - Placebo		Săptămâna 52 Deschis
	Placebo N=108	Humira 40 mg la două săptămâni N=109	Placebo N=108	Humira 40 mg la două săptămâni N=109	Humira 40 mg la două săptămâni N=80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F normal/minim și îmbunătățire ≥2 unități (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Modificare procentuală a scorului NAPSI total (%)	-7,8	-44,2[a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2
[a] p<0,001; Humira *vs.* placebo					

În săptămâna 26, la pacienții tratați cu Humira s-au observat îmbunătățiri semnificative statistic comparativ cu placebo ale Indicelui Dermatologic privind calitatea vieții (DLQI).

Hidradenită supurativă

Eficacitatea şi siguranţa Humira au fost evaluate în studii randomizate, dublu-orb, comparativ cu placebo şi într-un studiu deschis extins la pacienţi adulţi cu hidradenită supurativă (HS) moderată până la severă care au avut intoleranţă, au avut o contraindicaţie sau nu au răspuns corespunzător după o perioadă de cel puţin 3 luni de tratament sistemic cu antibiotice. Pacienţii din studiile HS-I şi

HS-II au avut Stadiul II sau III Hurley de boală cu cel puţin 3 abcese sau noduli inflamatori.

Studiul HS-I (PIONEER I) a evaluat 307 pacienți în 2 perioade de tratament. În Perioada A, pacienţii au primit placebo sau Humira la o doză inițială de 160 mg în Săptămâna 0, 80 mg în Săptămâna 2 și 40 mg în fiecare săptămână începând cu Săptămâna 4 până în Săptămâna 11. În timpul studiului nu a fost permisă utilizarea concomitentă de antibiotice. După 12 săptămâni de tratament, pacienţii care au primit Humira în perioada A au fost re-randomizaţi în Perioada B la 1 din 3 grupuri de tratament (Humira 40 mg în fiecare săptămână, Humira 40 mg la două săptămâni sau placebo din Săptămâna 12 până în Săptămâna 35). Pacienții care au fost randomizați la placebo în Perioada A au fost desemnaţi să primească Humira 40 mg în fiecare săptămână, în perioada B.

Studiul HS-II (PIONEER II) a evaluat 326 de pacienți în 2 perioade de tratament. În Perioada A, pacienţii au primit placebo sau Humira la o doză inițială de 160 mg în Săptămâna 0 și 80 mg în Săptămâna 2 și 40 mg în fiecare săptămână începând cu Săptămâna 4 până la Săptămâna 11. În timpul studiului, 19,3% dintre pacienți au continuat tratamentul inițial cu antibiotice pe cale orală. După 12 săptămâni de tratament, pacienţii care au primit Humira în perioada A au fost re-randomizaţi în Perioada B la 1 din 3 grupuri de tratament (Humira 40 mg în fiecare săptămână, Humira 40 mg la două săptămâni sau placebo din Săptămâna 12 până în Săptămâna 35). Pacienții care au fost randomizați la placebo în Perioada A au fost desemnaţi să primească placebo în Perioada B.

Pacienţii participanţi la studiile HS-I și HS-II au fost eligibili pentru a fi înrolaţi într-un studiu deschis extins în care Humira 40 mg a fost administrat în fiecare săptămână. Expunerea medie în cadrul populației totale care a utilizat adalimumab a fost de 762 zile. Pe parcursul celor 3 studii, pacienții au utilizat zilnic antiseptice topice pentru spălare.

Răspuns clinic

Au fost evaluate reducerea leziunilor inflamatorii şi prevenirea agravării abceselor şi a drenajului fistulelor cu ajutorul Răspunsului Clinic în Hidradenita Supurativă (HiSRC; reducere cu cel puţin 50% a numărului total de abcese şi de noduli inflamatorii, cu nicio creştere a numărului de abcese şi nicio creştere a numărului de drenaje ale fistulei faţă de valoarea iniţială). Reducerea durerii cutanate cauzate de HS a fost evaluată cu ajutorul unei Scale de Evaluare Numerică la pacienţii care au fost înrolaţi în studiu având un scor iniţial de 3 sau mai mare, pe o scală de 11 puncte.

În săptămâna 12, un procent semnificativ mai mare de pacienți tratați cu Humira a atins HiSRC comparativ cu placebo. În săptămâna 12, un procent semnificativ mai mare de pacienți din studiul HS-II a înregistrat o scădere semnificativă clinic a durerii cutanate cauzate de HS (vezi Tabelul 19). La pacienţii trataţi cu Humira s-a redus semnificativ riscul de acutizare a bolii în primele 12 săptămâni de tratament.

Tabelul 19: Rezultate privind eficacitatea la 12 săptămâni, Studiile I şi II pentru HS

	HS Studiul I		**HS Studiul II**	
	Placebo	**Humira 40 mg săptămânal**	**Placebo**	**Humira 40 mg săptămânal**
Răspuns Clinic în Hidradenita Supurativă (HiSRC)[a]	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%) *	N=163 45 (27,6%)	N=163 96 (58,9%) ***
≥ 30% Reducere a durerii cutanate[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$P < 0,001$, Humira comparativ cu placebo

[a] Dintre toți pacienții randomizați.

[b] Dintre pacienții cu un scor inițial de evaluare a durerii cutanate cauzate de HS ≥ 3, pe Scala de Evaluare Numerică 0 – 10; 0 = fără durere cutanată, 10 = cea mai intensă durere cutanată care poate fi imaginată

Tratamentul cu Humira 40 mg în fiecare săptămână a redus semnificativ riscul de agravare a abceselor şi drenajul fistulelor. În primele 12 săptămâni ale studiilor HS-I şi HS-II, procente de aproximativ două ori mai mari de pacienţi din grupul placebo au prezentat agravare a abceselor (23,0% comparativ cu respectiv 11,4%) şi drenajul fistulelor (30,0 % comparativ cu respectiv 13,9%), comparativ cu cei din grupul Humira.

În săptămâna 12 faţă de momentul iniţial s-au demonstrat ameliorări mai importante comparativ cu placebo ale calităţii vieţii legate de sănătatea dermatologică specifică, măsurată prin Indicele Dermatologic privind Calitatea Vieţii (DLQI, Studiile HS-I şi HS-II), ale satisfacţiei globale a pacientului faţă de tratamentul medicamentos, măsurată prin Chestionarul de Satisfacţie a pacientului – legat de medicamente (TSQM; Studiile HS-I şi HS-II), precum şi ale sănătăţii fizice, măsurată prin scorul componentei fizice a SF-36 (Studiul HS-I).

La pacienţii cu cel puţin un răspuns parţial la Humira 40 mg pe săptămână în Săptămâna 12, rata HiSRC în Săptămâna 36 a fost mai mare la pacienţii care au continuat Humira săptămânal decât la pacienţii la care frecvenţa dozei a fost redusă la o dată la două săptămâni sau la care tratamentul a fost întrerupt (vezi Tabelul 20).

Tabelul 20: Procentul pacienţilor[a] care au atins HiSRC[b] în Săptămânile 24 şi 36 după schimbarea tratamentului de la Humira administrat săptămânal în săptămâna 12

	Placebo (întrerupere tratament) N = 73	**Humira 40 mg o dată la două săptămâni N = 70**	**Humira 40 mg săptămânal N = 70**
Săptămâna 24	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
Săptămâna 36	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)

[a] Pacienţi cu cel puţin un răspuns parţial la Humira 40 mg săptămânal după 12 săptămâni de tratament.

[b] Pentru pacienţii care au îndeplinit criteriile specifice protocolului pentru pierderea răspunsului sau absenţa oricărei ameliorări s-a solicitat ieşirea din studii şi au fost număraţi ca pacienţi fără răspuns la tratament.

În rândul pacienţilor care au răspuns cel putin parţial în Săptămâna 12 şi care au primit tratament săptămânal continuu cu Humira, rata HiSRC în Săptămâna 48 a fost de 68,3% şi în Săptămâna 96 a fost 65,1%. Nu s-au înregistrat rezultate noi privind siguranţa în timpul tratamentului cu o durată mai mare, cu Humira 40 mg săptămânal timp de 96 săptămâni.

Printre pacienţii al căror tratament cu Humira a fost întrerupt în Săptămâna 12 în Studiile HS-I şi HS-II, la 12 săptămâni după reintroducerea Humira 40 mg săptămânal rata HiSRC a revenit la niveluri similare cu cele observate înainte de întrerupere (56,0%).

Boală Crohn

Siguranţa şi eficacitate Humira au fost evaluate la peste 1500 pacienţi cu boală Crohn activă moderată până la severă (Index de Activitate a bolii Crohn (IABC) ≥ 220 şi ≤ 450) în studii placebo controlate dublu orb, randomizate. Au fost permise doze fixe concomitente de aminosalicilaţi, corticosteroizi şi/sau imunomodulatoare şi 80% din pacienţi au primit în continuare cel puţin unul dintre aceste medicamente.

Inducerea remisiei clinice (definită ca IABC < 150) a fost evaluată în două studii, studiul BC I (CLASSIC I) şi studiul BC II (GAIN). La unul din patru grupuri de tratament din studiul BC I, au fost randomizaţi 299 pacienţi fără antagonişti TNF; placebo în săptămâna 0 şi 2, 160 mg Humira în Săptămâna 0 şi 80 mg în Săptămâna 2, 80 mg în Săptămâna 0 şi 40 mg în Săptămâna 2 şi 40 mg în Săptămâna 0 şi 20 mg în Săptămâna 2. În studiul BC II, 325 pacienţi care nu au răspuns sau au avut intoleranţă la infliximab au fost randomizaţi să primească ori 160 mg Humira în Săptămâna 0 şi 80 mg în Săptămâna 2 sau placebo în Săptămâna 0 şi 2. Cei care nu au răspuns de la început la tratament au fost excluşi din studiu şi de aceea aceşti pacienţi nu au fost evaluaţi în continuare.

În studiul BC III (CHARM) a fost evaluată menţinerea remisiei clinice. În studiul BC III, 854 pacienţi au primit deschis 80 mg în Săptămâna 0 şi 40 mg în Săptămâna 2. În săptămâna 4, pacienţii au fost randomizaţi cu 40 mg la două săptămâni, 40 mg în fiecare săptămână, sau placebo, cu o durată totală a studiului de 56 săptămâni. Pacienţii cu răspuns clinic (scăderea IABC ≥ 70) în Săptămâna 4 au fost stratificaţi şi analizaţi separat de cei care nu au răspuns clinic în Săptămâna 4. Scăderea treptată a dozelor administrate în cadrul tratamentului cu corticosteroizi a fost permis după Săptămâna 8.

Inducerea remisiunii şi ratele răspunsului din studiile BC I şi BC II sunt prezentate în Tabelul 21.

Tabelul 21
Inducerea remisiei clinice şi răspunsului
(Procentul Pacienţilor)

	Studiul BC I: Pacienţi care nu au primit infliximab			**Studiul BC II: Pacienţi care au primit anterior infliximab**	
	Placebo N=74	Humira 80/40 mg N=75	Humira 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Humira 160/80 mg N=159
Săptămâna 4					
Remisie clinică	12%	24%	36%*	7%	21%*
Răspuns clinic (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Toate valorile p sunt comparaţii pereche ale rapoartelor Humira *versus* placebo
* p< 0,001
** p< 0,01

Rate de remisie asemănătoare s-au observat în săptămâna 8 la tratamentele de iniţiere cu 160/80 mg şi 80/40 mg, iar în grupul 160/80 mg au fost notate mai frecvent reacţii adverse.

În studiul BC III, în Săptămâna 4, 58% (499/854) din pacienţi au avut răspuns clinic şi au fost evaluaţi în analiza iniţială. Din cei cu răspuns clinic în Săptămâna 4, 48% au fost expuşi anterior unui alt tratament anti TNF. Menţinerea remisiei şi ratele răspunsului clinic sunt prezentate în Tabelul 22. Rezultatele remisiei clinice au rămas relativ constante indiferent de expunerea anterioară la antagoniştii TNF.

În Săptămâna 56, s-a observat o scădere semnificativă statistic a numărului de spitalizări cauzate de boală şi a numărului de intervenţii chirurgicale la grupul tratat cu adalimumab comparativ cu grupul tratat cu placebo.

Tabelul 22
Menţinerea Remisiei Clinice şi Răspunsul
(Procentul Pacienţilor)

	Placebo	**40 mg Humira la două săptămâni**	**40 mg Humira săptămânal**
Săptămâna 26	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Remisie clinică	17%	40%*	47%*
Răspuns clinic (CR-100)	27%	52%*	52%*
Pacienţi cu remisie fără steroizi timp de > =90 zile[a]	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Săptămâna 56	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Remisie clinică	12%	36%*	41%*
Răspuns clinic (CR-100)	17%	41%*	48%*
Pacienţi cu remisie fără steroizi timp de >=90 zile[a]	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p < 0,001 pentru Humira *versus* placebo comparaţii pereche ale rapoartelor

** p < 0,02 pentru Humira *versus* placebo comparaţii pereche ale rapoartelor
[a] Pentru cei care au primit de la început corticosteroizi

Din pacienţii care nu au răspuns în Săptămâna 4, 43% dintre pacienţii care au primit în continuare Humira, au răspuns până în Săptămâna 12, comparativ cu 30% dintre pacienţii care au primit în continuare placebo. Aceste rezultate arată că unii pacienţi care nu au răspuns până în Săptămâna 4 au beneficiat de continuarea tratamentului până în Săptămâna 12. Continuarea tratamentului mai mult de 12 săptămâni nu a avut ca rezultat un număr semnificativ mai mare de răspunsuri (vezi pct.4.2).

117 din 276 pacienţi din studiul BC I şi 272 din 777 pacienţi din studiile BC II şi III, au fost monitorizaţi pe o perioadă de 3 ani de tratament deschis cu adalimumab. 88 şi respectiv 189 pacienţi au continuat să fie în remisie clinică. La 102 şi respectiv 233 pacienţi s-a menţinut răspunsul clinic (CR-100).

Calitatea vieţii

În studiile BC I şi BC II, îmbunătăţirea semnificativă statistic a indicelui total din chestionarul de evaluare a bolii intestinale privind semnele inflamatorii specifice bolii (IBDQ) a fost atinsă în Săptămâna 4 la pacienţii randomizaţi cu Humira 80/40 mg şi 160/80 mg, comparativ cu placebo şi a fost semnalată de asemenea, în studiul BC III, în Săptămâna 26 şi 56 la pacienţii din grupul adalimumab comparativ cu grupul placebo.

Colita ulcerativă

În studii randomizate, dublu-orb, placebo controlate, au fost evaluate siguranţa şi eficacitatea utilizării dozelor multiple de Humira la pacienţi adulţi cu colită ulcerativă acută forma moderată până la severă (scor Mayo de 6 până la 12 cu subscor endoscopic de 2 până la 3).

În studiul UC-I, 390 pacienţii randomizaţi care nu au utilizat anterior tratament cu antagonişti TNF, li s-a administrat fie placebo în Săptămâna 0 şi 2, o doză Humira 160 mg în Săptămâna 0 urmată de 80 mg în Săptămâna 2, fie o doză Humira 80 mg în Săptămâna 0 urmată de 40 mg în Săptămâna 2. După Săptămâna 2, pacienţii din ambele braţe cu adalimumab au utilizat 40 mg o dată la două săptămâni. Remisia clinică (definită ca scor Mayo ≤ 2, cu niciun subscor > 1) a fost evaluată în săptămâna 8.

În studiul UC-II, 248 pacienţi au utilizat Humira 160 mg în Săptămâna 0, 80 mg în Săptămâna 2 şi după aceea, 40 mg o dată la două săptămâni şi 246 pacienţi au utilizat placebo. Rezultatele clinice pentru iniţierea remisiei au fost evaluate în Săptămâna 8 şi pentru menţinerea remisiei în Săptămâna 52.

În studiul UC-I (18% versus 9% respectiv, p=0,031) şi studiul UC-II (17% versus 9% respectiv, p=0,019), pacienţii cărora li s-a administrat la iniţiere Humira 160/80 mg au obţinut remisie clinică versus placebo în Săptămâna 8 într-un procent mai mare semnificativ statistic. În studiul UC-II, numărul pacienţilor care au utilizat tratament cu Humira 21/41 (51%) şi care erau în remisie în Săptămâna 8, au fost în remisie şi în Săptămâna 52.

Rezultatele studiului UC-II pentru populaţia totală sunt prezentate în Tabelul 23.

Tabel 23
Răspuns, Remisie şi Vindecarea mucoasei în Studiul UC-II
(Procentul pacienţilor)

	Placebo	**Humira 40 mg la două săptămâni**
Săptămâna 52	**N=246**	**N=248**
Răspuns clinic	18%	30%*
Remisie clinică	9%	17%*
Vindecarea mucoasei	15%	25%*
Remisie fără steroizi pentru ≥ 90 zile [a]	6% (N=140)	13%* (N=150)
Săptămâna 8 şi 52		
Răspuns susţinut	12%	24%**
Remisie susţinută	4%	8%*
Vindecarea mucoasei susţinută	11%	19%*

Remisia clinică este scor Mayo ≤ 2 cu niciun subscor > 1;
Răspunsul clinic reprezintă scăderea scorului Mayo cu ≥ 3 puncte şi ≥ 30% faţă de valoarea iniţială, plus scăderea subscorului de sângerare rectală [SSR] cu ≥ 1 sau o valoare absolută a SSR de 0 sau 1.
*p< 0,05 pentru Humira *versus* perechilor de comparaţie placebo
**p< 0,001 pentru Humira *versus* perechilor de comparaţie placebo
[a] Pentru aceia care au utilizat iniţial corticosteroizi

Dintre acei pacienţi care în săptămâna 8 au avut un răspuns clinic, în Săptămâna 52, 47% au răspuns la tratament, 29% au fost în remisie, 41% au avut mucoasa intestinală vindecată şi 20% au fost în remisie fără steroizi pentru ≥ 90 zile.

În studiul UC-II, aproximativ 40% dintre pacienţi nu au răspuns anterior la tratamentul cu anti-TNF infliximab. Eficacitatea adalimumab la acei pacienţi a fost scăzută comparativ cu cea la pacienţii care nu au utilizat anterior anti-TNF. Din numărul pacienţilor care nu au răspuns anterior la tratamentul cu anti-TNF, 3% a obţinut remisia în Săptămâna 52 în grupul care a utilizat placebo şi 10% în grupul tratat cu adalimumab.

Pacienţii din studiile UC- I şi UC-II au avut opţiunea să fie înrolaţi într-un studiu deschis extins pe termen lung (UC III). După 3 ani de tratament cu adalimumab, 75% (301/402) au continuat să fie în remisie clinică conform scorului parţial Mayo.

Rata spitalizării

Pe perioada a 52 săptămâni, în studiile UC-I şi UC-II, s-au observat rate scăzute ale spitalizării din orice cauze şi legate de CU pentru braţul de pacienţi trataţi cu adalimumab comparativ cu braţul de pacienţi trataţi cu placebo. În grupul pacienţilor trataţi cu adalimumab, numărul spitalizărilor din orice cauze a fost 0,18 pe an-pacient comparativ cu 0,26 pe an-pacient în grupul de pacienţi trataţi cu placebo şi cifrele corespunzătoare pentru spitalizările legate de CU au fost de 0,12 pe an-pacient comparativ cu 0,22 pe an-pacient.

Calitatea vieţii

În studiul UC-II, tratamentul cu adalimumab a avut ca rezultat îmbunătăţirea scorului Chestionarului Bolilor Inflamatorii Intestinale (IBDQ).

Uveită

În două studii randomizate, dublu-orb, placebo controlate (UV I şi II) au fost evaluate siguranța și eficacitatea Humira la pacienți adulți cu panuveită posterioară, intermediară, non-infecţioasă, excluzându-se pacienții cu uveită anterioară izolată. Pacienții au primit placebo sau Humira cu o doză inițială de 80 mg, urmată de 40 mg la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială. S-a acceptat administrarea concomitentă a unui imunosupresor non-biologic în doze fixe.

Studiu UV I a evaluat 217 pacienți cu uveită activă chiar dacă au primit tratament cu corticosteroizi (prednison forma de administrare orală în doză de 10 până la 60 mg/zi). Toți pacienții au primit la data înrolării în studiu o doză standardizată de prednison de 60 mg/zi la 2 săptămâni, urmată de un program obligatoriu de scădere a dozei, cu întreruperea completă a tratamentului cu corticosteroizi până în Săptămâna 15.

Studiul UV II a evaluat 226 pacienți cu uveită inactivă care au necesitat la momentul inițial tratament cronic cu corticosteroizi (prednison forma de administrare orală 10 până la 35 mg/zi) pentru controlul bolii. Pacienții au urmat ulterior un program obligatoriu de scădere a dozei, cu întreruperea completă a tratamentului cu corticosteroizi până în Săptămâna 19.

În ambele studii, criteriul final principal privind eficacitatea a fost "timpul până la apariţia eşecului la tratament". Eşecul la tratament a fost definit ca fiind rezultatul a mai multor elemente luând în considerare corioretinita inflamatorie şi/sau leziunile vasculare inflamatorii retiniene, celularitatea camerei anterioare (CA), corpului vitros (CV) şi acuitatea vizuală optimă corectată (AVCO).

Pacienții care au terminat Studiul UV I şi UV II au fost eligibili pentru a fi înrolați într-o extensie a unui studiu necontrolat pe termen lung cu o durată planificată inițial de 78 de săptămâni. Pacienților li s-a permis să continue utilizarea medicamentului de studiu după săptămâna 78 până când au putut avea acces la Humira.

Răspuns clinic

Rezultatele din ambele studii au demonstrat o reducere semnificativă statistic a riscului de eşec la tratament la pacienții trataţi cu Humira comparativ cu pacienții care au primit placebo (vezi Tabelul 24). Ambele studii au demonstrat un efect precoce şi susţinut al Humira asupra ratei de eşec la tratament comparativ cu placebo (vezi fig. 2).

Tabelul 24
Timpul până la apariţia eşecului la tratament în Studiile UV I şi UV II

Analiză **Tratament**	**N**	**Eşec** **N (%)**	**Timp median până la eşec (luni)**	**IR[a]**	**IC 95% pentru IR[a]**	**Valoare *p*[b]**
Timpul până la apariţia eşecului la tratament în săptămâna 6 sau după, în Studiul UV I						
Analiză primară (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36- 0,70	< 0,001
Timpul până la apariţia eşecului la tratament în săptămâna 2 sau după, în Studiul UV II						
Analiză primară (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8.3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE[c]	0,57	0,39- 0,84	0,004

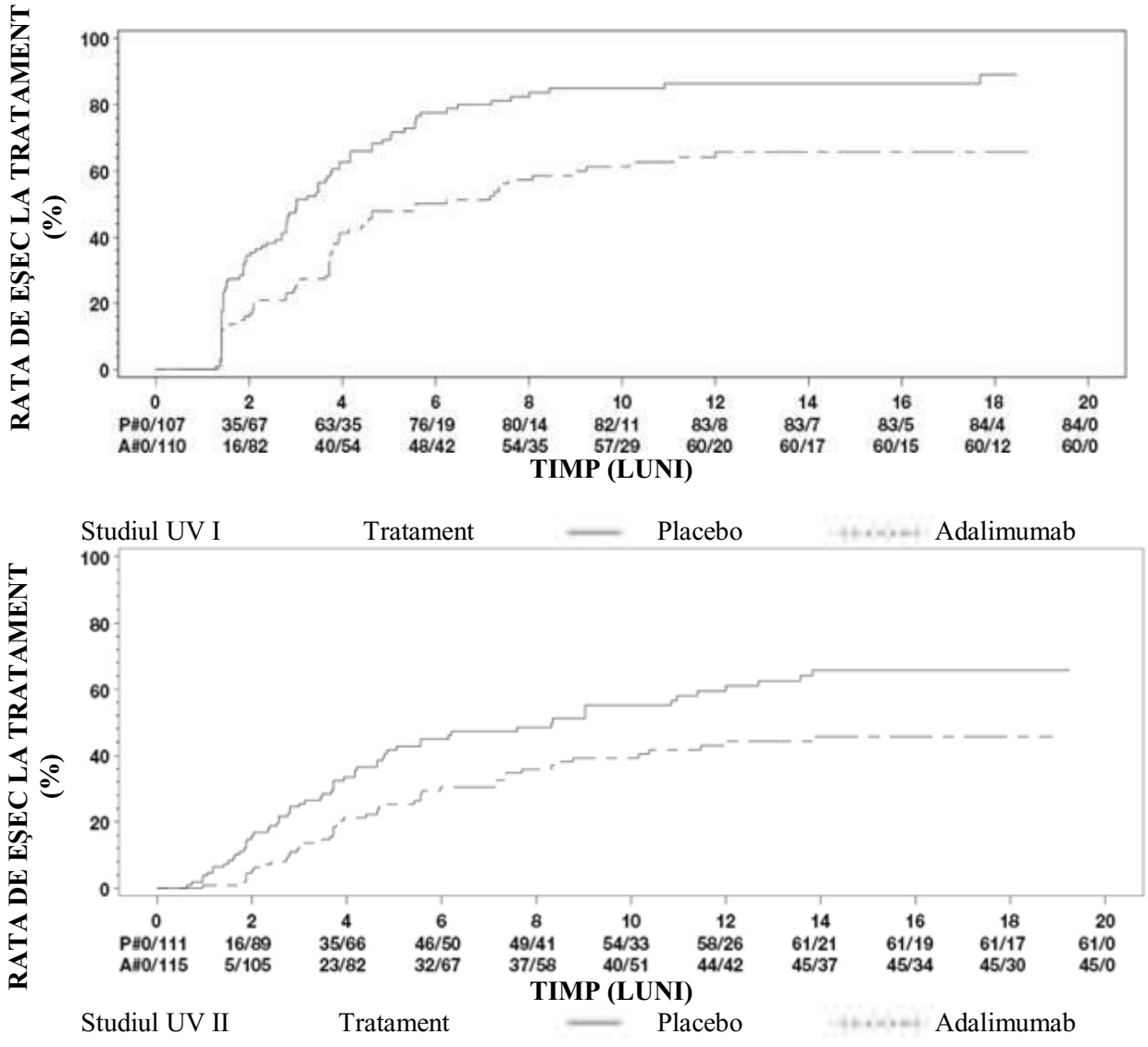
Notă: Eşecul la tratament în Săptămâna 6 sau după (Studiul UV I), sau în Săptămâna 2 sau după (Studiul UV II), a fost înregistrat ca eveniment. Întreruperile tratamentului din alte cauze în afară de eşec la tratament au fost înregistrate la momentul întreruperii tratamentului.

[a] IR (indice de risc) pentru adalimumab comparativ cu placebo, cu privire la reducerea proporţională a riscului, având ca factor tratamentul

[b] Valoare *p* din testul de tip log rank.

[c] NE = nu pot fi estimate. Mai puţin de jumătate dintre subiecţii cu risc au avut un eveniment.

Figura 2: Curbele Kaplan-Meier sumarizând timpul până la eşec la tratament în Săptămâna 6 sau după (Studiul UV IA) sau în Săptămâna 2 sau după (Studiul UV II)



Notă: P# = Placebo (Număr al Evenimentelor/Număr la Risc); A# = HUMIRA (Număr al Evenimentelor/Număr la Risc).

În Studiul UV I s-au observat, pentru fiecare componentă a eşecului la tratament, diferenţe semnificative statistic în favoarea adalimumab comparativ cu placebo. În Studiul UV II, s-au observat diferenţe semnificative statistic doar pentru acuitatea vizuală, dar celelalte componente au fost din punct de vedere numeric în favoarea adalimumab.

Din cei 424 subiecţi incluşi în faza de extensie ne-controlată pe termen lung a Studiilor UV I şi UV II, 60 subiecţi au fost consideraţi neeligibili (de exemplu din cauza deviaţiilor sau din cauza complicaţiilor secundare retinopatiei diabetice, din cauza intervenţiei chirurgicale de cataractă sau

vitrectomiei) şi au fost excluşi din analiza primară privind eficacitatea. Din cei 364 de pacienţi rămaşi, 269 (74%) pacienţi evaluabili au atins 78 săptămâni de tratament deschis cu adalimumab. Pe baza evaluării datelor observate, 216 (80,3%) au fost în stare de repaus al bolii (fără leziuni inflamatorii active, celularitatea CA ≤ 0,5+, CV ≤ 0,5+) utilizând concomitent corticosteroizi în doze ≤ 7,5 mg pe zi iar 178 (66,2%) au fost în stare de repaus fără utilizare de corticosteroizi. În săptămâna 78 AVCO a fost fie îmbunătăţită, fie menţinută (deteriorare <5 litere) la 88,6% din cazuri. Datele după Săptămâna 78 au fost în general în concordanţă cu aceste rezultate, dar numărul de subiecţi înrolaţi a scăzut după această dată. În general, dintre pacienţii care au întrerupt studiul, 18% au întrerupt tratamentul din cauza reacţiilor adverse şi 8% din cauza răspunsului insuficient la tratamentul cu adalimumab.

Calitatea vieţii

Rezultatele raportate de către pacienţi cu privire la funcţia vizuală au fost măsurate, în ambele studii clinice, folosindu-se chestionarul NEI VFQ-25. În Studiul UV I, majoritatea subscorurilor au fost în favoarea Humira din punct de vedere numeric, cu diferenţe medii semnificative statistic pentru acuitatea vizuală în general, durerea oculară, vederea de aproape, sănătatea mintală şi scorul total şi, în Studiul UV II, pentru acuitatea vizuală în general şi sănătatea mintală. În Studiul UV I, efectele legate de acuitatea vizuală nu au fost în favoarea Humira din punct de vedere numeric pentru vederea cromatică şi, în Studiul UV II, pentru vederea cromatică, vedere periferică şi vederea de aproape.

Imunogenitate

Formarea anticorpilor anti-adalimumab este asociată cu creşterea clearance-ului şi reducerea eficacităţii adalimumabului. Aparent nu există o legătură între prezenţa anticorpilor anti-adalimumab şi apariţia evenimentelor adverse.

Pacienţii din Studiile I, II şi III privind poliartrita reumatoidă au fost testaţi repetat, în perioada cuprinsă între luna 6 şi luna 12, în vederea depistării apariţiei anticorpilor faţă de adalimumab. În studiile pivot, au fost identificaţi anticorpi anti-adalimumab la 5,5% (58/1053) dintre pacienţi trataţi cu adalimumab, faţă de 0,5% (2/370) cărora li se administra placebo. În cazul pacienţilor cărora nu li s-a administrat concomitent metotrexat, incidenţa a fost de 12,4%, faţă de 0,6% atunci când adalimumab a fost utilizat ca medicaţie suplimentară metotrexatului.

La pacienţii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară cu vârsta de 4 ani până la 17 ani, au fost identificaţi anticorpi anti-adalimumab la 15,8% (27/171) dintre pacienţii trataţi cu adalimumab. În cazul pacienţilor cărora nu li s-a administrat concomitent metotrexat, incidenţa a fost de 25,6% (22/86), faţă de 5,9% (5/85) atunci când adalimumab a fost utilizat ca medicaţie suplimentară metotrexatului. La pacienţii cu artrită juvenilă forma poliarticulară cu vârsta de 2 până la < 4 ani sau cu vârsta de 4 ani şi peste, cu greutatea < 15 kg, au fost identificaţi anticorpi anti-adalimumab la 7% (1/15) dintre pacienţi şi unui pacient i s-a administrat metotrexat.

La pacienţii cu artrită asociată entezitei, anticorpi anti-adalimumab au fost identificaţi la 10,9% (5/46) dintre pacienţii care au utilizat tratament cu adalimumab. În cazul pacienţilor cărora nu li s-a administrat concomitent metotrexat, incidenţa a fost de 13,6% (3/22), faţă de 8,3% (2/24) atunci când adalimumab a fost utilizat ca medicaţie suplimentară metotrexatului.

La pacienţii cu artrită psoriazică, au fost identificaţi anticorpi anti-adalimumab la 38/376 subiecţi (10%) trataţi cu adalimumab. La pacienţii care nu au primit metotrexat concomitent, incidenţa a fost de 13,5% (24/178 subiecţi), comparativ cu 7% (14 din 198 subiecţi) atunci când adalimumab a fost utilizat ca medicaţie suplimentară metotrexatului.

La pacienţii cu spondilită anchilozantă au fost identificaţi anticorpii anti-adalimumab la 17/204 subiecţi (8,3%) trataţi cu adalimumab. La pacienţii care nu au primit metotrexat concomitent, incidenţa a fost de 16/185 (8,6%), comparativ cu 1/19 (5,3%) atunci când adalimumab a fost utilizat ca medicaţie suplimentară metotrexatului.

La pacienţii cu spondilartrită axială fără dovadă radiologică, au fost identificaţi anticorpi anti-adalimumab la 8/152 subiecţi (5,3%) trataţi fără întrerupere cu adalimumab.

La pacienţii cu boala Crohn, anticorpii anti-adalimumab au fost identificaţi la 7/269 subiecţi (2,6%), iar la pacienţii cu colită ulcerativă, anticorpii anti-adalimumab au fost identificaţi la 19/487 subiecţi (3,9%).

La pacienţii adulţi cu psoriazis, anticorpii anti-adalimumab au fost identificaţi la 77/920 subiecţi trataţi cu adalimumab în monoterapie (8,4%).

La pacienţii adulţi cu placarde psoriazice care au urmat tratament de lungă durată cu adalimumab administrat în monoterapie şi care au participat la studiul privind întreruperea şi reluarea tratamentului, incidenţa anticorpilor anti-adalimumab după reluarea tratamentului (11 din 482 subiecţi, 2,3%) a fost similară cu incidenţa anticorpilor observată înainte de întreruperea tratamentului (11 din 590 subiecţi, 1,9%).

La pacienţii copii şi adolescenţi cu psoriazis, anticorpi anti-adalimumab au fost identificaţi la 5/38 subiecţi (13%) cărora li s-a administrat 0,8 mg/kg adalimumab în monoterapie.

La pacienţii cu hidradenită supurativă moderată până la severă, anticorpi anti-adalimumab au fost identificaţi la 10/99 subiecţi (10,1%) cărora li s-a administrat adalimumab.

La pacienţii copii şi adolescenţi cu boală Crohn activă, forma moderată până la severă, incidenţa apariţiei anticorpilor anti-adalimumab la pacienţii cărora li s-a administrat adalimumab a fost de 3,3%.

La pacienţii adulţi cu uveită non-infecţioasă, anticorpii anti-adalimumab au fost identificaţi la 4,8% (12/249) dintre pacienţii cărora li s-a administrat adalimumab.

La pacienţii copii şi adolescenţi cu colită ulcerativă activă, forma moderată până la severă, rata de dezvoltare a anticorpilor anti-adalimumab la pacienţii cărora li s-a administrat adalimumab a fost de 3%.

Deoarece analiza imunogenităţii este specifică medicamentului, comparaţia ratelor apariţiei anticorpilor cu cele pentru celelalte medicamente nu este relevantă.

Copii şi adolescenţi

Artrită juvenilă idiopatică (AJI)

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară (AIJp)

Siguranţa şi eficacitatea Humira la copii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară activă sau în curs, care au avut o varietate de debut a AJI (cel mai frecvent poliartrită cu factor reumatoid negativ sau pozitiv şi oligoartrită extinsă) au fost evaluate în două studii (AIJp I şi II).

AIJp I

Au fost studiate siguranţa şi eficacitatea administrării Humira într-un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb, grup paralel la 171 copii (cu vârsta 4-17 ani) cu AJI forma poliarticulară. În faza de preincludere deschisă (OL LI) pacienţii au fost împărţiţi în două grupuri, grupul care a primit tratament cu MTX (metotrexat) şi grupul fără tratament concomitent cu MTX. Pacienţii din grupul fără tratament concomitent cu MTX, fie nu primiseră anterior MTX, fie au întrerupt tratamentul cu MTX cu cel puţin două săptămâni anterior administrării medicamentului de studiu. Pacienţii au primit doza nemodificată de medicamente AINS şi/sau prednison (≤ 0,2 mg/kg/zi sau maxim 10 mg/zi). În faza OL LI, toţi pacienţii au primit Humira 24 mg/m^2 până la doza maximă de 40 mg, la două săptămâni timp, de 16 săptămâni. Clasificarea pacienţilor în funcţie de vârstă, doza minimă, mediană şi maximă administrată în timpul fazei OL LI este prezentată în Tabelul 25.

Tabelul 25
Clasificarea pacienţilor în funcţie de vârstă şi doza de adalimumab primită în timpul fazei OL LI

Grup de vârstă	Număr de pacienţi la faza iniţială n (%)	Doza minimă, mediană şi maximă
4–7 ani	31 (18,1)	10,20 şi 25 mg
8–12 ani	71 (41,5)	20,25 şi 40 mg
13–17 ani	69 (40,4)	25,40 şi 40 mg

Pacienţii care au avut răspuns ACR 30 pediatric în Săptămâna 16 au îndeplinit condiţiile să fie randomizaţi în faza dublu orb (DO) şi au primit fie Humira 24 mg/m^2 până la doza maximă de 40 mg fie placebo, o dată la două săptămâni timp de 32 săptămâni suplimentare, sau până la reactivarea bolii. Criteriile care definesc reactivarea bolii sunt înrăutăţirea cu ≥ 30% de la faza iniţială a ≥ 3 din 6 criterii ale scorului ACR pediatric, ≥ 2 articulaţii active şi o îmbunătăţire cu > 30% a cel mult 1 din 6 criterii. După 32 săptămâni sau după reactivarea bolii, pacienţii au îndeplinit condiţiile să fie înrolaţi în faza deschisă prelungită.

Tabelul 26
Răspuns ACR 30 pediatric în studiul AJI forma poliarticulară

Stadiu	MTX		Fără MTX	
Fază				
OL-LI 16 săptămâni				
Răspuns ACR 30 pediatric (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Rezultatele eficacităţii				
Dublu orb 32 săptămâni	Humira/MTX (N=38)	Placebo/MTX (N=37)	Humira (N=30)	Placebo (N=28)
Reactivarea bolii la sfârşitul celor 32 săptămâni[a] (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37)[b]	43,3% (13/30)	71,4% (20/28)[c]
Timp median până la reactivarea bolii	>32 săptămâni	20 săptămâni	>32 săptămâni	14 săptămâni

[a]Răspuns ACR 30/50/70 pediatric în săptămâna 48 semnificativ mai mare faţă de cel al pacienţilor din grupul placebo.
[b] p=0,015
[c] p=0,031

Printre pacienţii care au răspuns în Săptămâna 16 (n=144), răspunsul ACR 30/50/70/90 pediatric s-a menţinut până la şase ani, în faza deschisă, la pacienţii care au primit Humira pe parcursul studiului. În total 19 subiecţi, dintre care 11 din grupul de vârstă între 4 şi 12 ani la momentul iniţierii şi 8 din grupul de vârstă între 13 şi 17 ani la momentul iniţierii, au primit tratament timp de 6 ani sau mai mult.

În general, răspunsurile au fost mai bune şi doar la câţiva pacienţi au apărut anticorpii atunci când au utilizat tratament asociat Humira cu MTX, în comparaţie cu Humira în monoterapie. Luând în considerare aceste rezultate, se recomandă utilizarea Humira în asociere cu MTX şi utilizarea Humira în monoterapie la pacienţii pentru care utilizarea MTX nu este recomandată (vezi pct. 4.2).

AIJp II

Siguranţa şi eficacitatea Humira au fost evaluate într-un studiu multicentric deschis la 32 copii (cu vârsta între 2 şi 4 ani, sau cu vârsta de 4 ani şi peste şi cu greutatea <15 kg) cu AJI forma poliarticulară activă moderată până la severă. Pacienţilor li s-a administrat Humira 24 mg/m^2 suprafaţă corporală (SC) până la maxim 20 mg la două săptămâni ca doză unică, injecţie subcutanată timp de cel puţin 24 săptămâni. În timpul studiului majoritatea pacienţilor a utilizat concomitent metotrexat, şi s-a raportat că mai puţini au utilizat corticosteroizi sau AINS.

În Săptămâna 12 şi Săptămâna 24, răspunsul PedACR30 a fost 93,5% şi respectiv 90%, utilizând datele observate. Procentul pacienţilor cu PedACR50/70/90 în Săptămâna 12 şi Săptămâna 24 a fost 90,3%/61,3%/38,7% şi respectiv 83,3%/73,3%/36,7%. Printre cei care au răspuns (ACR pediatric 30) în Săptămâna 24 (n = 27 din 30 de pacienți), în faza extinsă deschisă, la pacienții cărora li s-a administrat Humira în toată această perioadă de timp, răspunsurile ACR 30 pediatric s-au menținut timp de până la 60 de săptămâni. În general, 20 de pacienţi au fost tratați timp de 60 săptămâni sau mai mult.

Artrită asociată entezitei

Siguranţa şi eficacitatea Humira au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb la 46 pacienţi copii (cu vârsta de 6 ani până la 17 ani) cu artrită asociată entezitei moderată. Pacienţii au fost randomizaţi să li se administreze o dată la două săptămâni timp de 12 săptămâni, fie Humira 24 mg/m^2 suprafaţă corporală (SC) până la maxim 40 mg, fie placebo. Perioada dublu-orb a fost urmată de o perioadă deschisă timp în care pacienţii au utilizat Humira 24 mg/m^2 suprafaţă corporală (SC) până la maxim 40 mg o dată la două săptămâni timp de încă 192 săptămâni. Criteriul final principal a fost cât s-a modificat procentual de la Faza inițială până în Săptămâna 12 în ceea ce priveşte numărul articulaţiilor active cu artrită (edem nu din cauza deformării sau a articulaţiilor care au pierdut mobilitatea plus şi/sau sensibilitate) care a fost realizat cu o scădere medie de -62,6% (modificare mediană procentuală -88,9%) la grupul care a utilizat Humira comparativ cu -11,6 (modificare mediană procentuală -50%) la pacienţii care au primit placebo. Îmbunătăţirea în ceea ce priveşte numărul de articulații active cu artrită s-a menţinut pe întreaga perioadă deschisă până în Săptămâna 156 pentru 26 din 31 pacienți (84%) din grupul Humira care au rămas în studiu. Deşi nu este semnificativ statistic, majoritatea pacienţilor au demonstrat o îmbunătăţire clinică a criteriilor finale secundare cum sunt numărul de localizări a entezitei, numărul de articulaţii atribuite, numărul articulaţiilor umflate, răspuns PedACR 50 şi răspuns PedACR 70.

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

Eficacitatea Humira a fost evaluată într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu 114 pacienți copii și adolescenți cu vârsta începând de la 4 ani, cu psoriazis în plăci cronic, sever (definit printr-un scor de evaluare globală a medicului (PGA) ≥ 4 sau > 20% interesare a suprafeţei corporale (BSA) sau > 10% interesare BSA cu leziuni foarte groase, sau PASI ≥ 20, sau PASI ≥ 10 cu interesare facială, genitală sau palmară/plantară relevantă clinic) care nu au răspuns corespunzător la tratament topic și helioterapie sau fototerapie.

Pacienților li s-a administrat Humira 0,8 mg/kg o dată la două săptămâni (până la 40 mg), 0,4 mg/kg o dată la două săptămâni (până la 20 mg), sau metotrexat 0,1 – 0,4 mg/kg săptămânal (până la 25 mg). În Săptămâna16, mai mulți pacienți randomizați la Humira 0,8 mg/kg au avut răspuns pozitiv de eficacitate (de exemplu PASI 75) decât cei randomizați la 0,4mg/kg o dată la două săptămâni sau metotrexat.

Tabelul 27: Rezultate privind eficacitatea la 16 săptămâni pentru psoriazis în plăci la copii și adolescenți

	MTX[a] N=37	Humira 0,8mg/kg o dată la două săptămâni N=38
PASI 75[b]	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: Normal/minim[c]	15 (40,5%)	23 (60,5%)
[a] MTX = metotrexat [b] P=0,027, Humira 0,8 mg/kg comparativ cu MTX [c] P=0,083, Humira 0,8 mg/kg comparativ cu MTX		

Pacienții care au obținut PASI 75 și PGA normal sau minim au întrerupt tratamentul timp de până la 36 săptămâni și au fost monitorizați pentru pierderea controlului asupra bolii (adică o agravare a PGA

cu cel puțin 2 grade). Pacienții au primit apoi tratament cu adalimumab 0,8 mg/kg o dată la două săptămâni pentru încă 16 săptămâni și ratele de răspuns observate în timpul reluării tratamentului au fost similare cu cele din perioada dublu-orb anterioară: răspuns PASI 75 de 78,9% (15 din 19 subiecți) și PGA normal sau minim de 52,6% (10 din 19 subiecți).

În perioada deschisă a studiului, răspunsurile PASI 75 și PGA normal sau minim au fost menținute timp de până la încă 52 săptămâni fără noi semnale privind siguranţa.

Hidradenită supurativă la adolescenți

Nu s-a desfășurat niciun studiu clinic cu Humira la pacienții adolescenți cu HS. Eficacitatea utilizării adalimumab în tratamentul pacienților adolescenți cu HS a fost stabilită bazându-se pe eficacitatea demonstrată și pe relația expunere-răspuns la pacienții adulți cu HS și pe probabilitatea că evoluția bolii, fiziopatologia și efectele medicamentului sunt substanțial similare cu cele ale pacienților adulți la aceleași niveluri de expunere. Siguranța dozei de adalimumab recomandată la populația de adolescenți cu HS se bazează pe profilul de siguranță al adalimumab în toate indicațiile, atât la pacienții adulți cât și la pacienții adolescenți, la doze similare sau la doze administrate cu o frecvență mai mare (vezi pct 5.2).

Boală Crohn la copii

Humira a fost evaluat într-un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb conceput pentru a evalua eficacitatea şi siguranţa tratamentului de inducţie şi de întreţinere cu doze în funcţie de greutatea corporală (< 40 kg sau ≥ 40 kg) la 192 copii şi adolescenţi cu vârste cuprinse între 6 şi 17 ani (inclusiv), cu boală Crohn moderată până la severă (BC), definită ca Index de Activitate a Bolii Crohn la copii (IABC) scor > 30. Este necesar ca pacienţii să nu fi răspuns la tratamentul convenţional (inclusiv un corticosteroid şi/sau un imunomodulator) pentru BC. De asemenea, pacienţii puteau să fi prezentat anterior răspunsului sau să aibă intoleranţă la infliximab.

Toţi pacienţii au primit tratament de inducţie deschis, cu o doză în funcţie de greutatea lor corporală iniţială: 160 mg în Săptămâna 0 şi 80 mg în Săptămâna 2 pentru pacienţii ≥ 40 kg şi 80 mg şi 40 mg, respectiv, pentru pacienţii < 40 kg.

În Săptămâna 4, pacienţii au fost randomizaţi 1:1 în funcţie de greutatea corporală la timpul respectiv, să le fie administrată fie doza redusă, fie doza standard de întreţinere, după este prezentat în Tabelul 28.

Tabel 28
Tratament de întreţinere

Greutatea pacientului	**Doză redusă**	**Doză standard**
< 40 kg	10 mg la două săptămâni	20 mg la două săptămâni
≥ 40 kg	20 mg la două săptămâni	40 mg la două săptămâni

Rezultatele eficacităţii

Criteriul principal final de evaluare a fost remisia clinică în săptămâna 26, definită ca scorul IABC ≤ 10.

Remisia clinică şi răspunsul clinic (definit ca reducere a scorului IABC cu cel puţin 15 puncte faţă de valoarea iniţială) sunt prezentate în Tabelul 29. Rata de întrerupere a corticosteroizilor sau a medicamentelor imunomodulatoare sunt prezentate în Tabelul 30.

Tabelul 29 Studiul BC la copii Remisie clinică şi Răspuns IABC			
	Doză standard 40/20 mg la două săptămâni N = 93	**Doză redusă 20/10 mg la două săptămâni N = 95**	**Valoare p***
Săptămâna 26			
Remisie clinică	38,7%	28,4%	0,075
Răspuns clinic	59,1%	48,4%	0,073
Săptămâna 52			
Remisie clinică	33,3%	23,2%	0,100
Răspuns clinic	41,9%	28,4%	0,038
* valoare p pentru Doza standard de comparaţie *versus* Doza redusă.			

Tabelul 30 Studiul BC la copii Întreruperea corticosteroizilor sau a medicamentelor imunomodulatoare şi remisia fistulei			
	Doza standard 40/20 mg la două săptămâni	**Doză redusă 20/10 mg la două săptămâni**	**Valoare p[1]**
Întreruperea corticosteroizilor	**N= 33**	**N=38**	
Săptămâna 26	84,8%	65,8%	0,066
Săptămâna 52	69,7%	60,5%	0,420
Întreruperea medicamentelor imunomodulatoare [2]	**N=60**	**N=57**	
Săptămâna 52	30,0%	29,8%	0,983
Remisia fistulei[3]	**N=15**	**N=21**	
Săptămâna 26	46,7%	38,1%	0,608
Săptămâna 52	40%	23,8%	0,303

[1] valoarea p pentru doza standard de comparaţie *versus* doza redusă.

[2] Tratamentul cu medicamente imunosupresante a putut fi întrerupt numai în sau după Săptămâna 26, numai la recomandarea investigatorului dacă pacientul a întrunit criteriile de răspuns clinic.

[3] definit ca închidere a tuturor fistulelor care au fost drenate la momentul iniţial la cel puţin 2 vizite consecutive post-iniţiale

Creşteri semnificative statistic (ameliorare) faţă de valorile iniţiale în Săptămâna 26 şi 52 în Indicele de Masă Corporală şi viteza de creştere în înălţime au fost observate la ambele grupuri de tratament.

Ameliorări statistice şi clinice semnificative faţă de valorile iniţiale au fost de asemenea observate în ambele grupuri de tratament pentru parametri de calitate a vieţii (inclusiv IMPACT III).

O sută de pacienţi (n=100) din studiul BC la copii şi adolescenţi au continuat într-un studiu deschis de extensie pe termen lung. După 5 ani de tratament cu adalimumab, 74,0% (37/50) din cei 50 pacienţi rămaşi în studiu au continuat să fie în remisiune clinică şi 92,0% (46/50) din pacienţi au continuat să aibă un răspuns clinic conform IABC.

Colita ulcerativă la copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Humira au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, la 93 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 5 și 17 ani cu colită ulcerativă moderată până la severă (scor Mayo de 6 până la 12 cu subscor endoscopic de 2 până la 3 puncte, confirmat prin endoscopie citită central), care nu au avut un răspuns adecvat sau care au intoleranță la tratamentul convențional. Aproximativ 16% dintre pacienții din studiu nu au răspuns la tratamentul anti-TNF

anterior. Pacienților cărora li s-au administrat corticosteroizi la înscriere li s-a permis să reducă tratamentul cu corticosteroizi după Săptămâna 4.

În perioada de inducție a studiului, 77 de pacienți au fost randomizați în raport de 3:2 pentru a primi tratament cu Humira în regim dublu-orb la o doză de inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2; sau o doză de inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0, placebo în Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2. Ambele grupuri au primit 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în Săptămâna 4 și Săptămâna 6. După o modificare a designului studiului, ceilalți 16 pacienți care s-au înscris în perioada de inducție au primit tratament în regim deschis cu Humira la o doză de inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2.

În săptămâna 8, 62 de pacienți care au avut un răspuns clinic conform scorului parțial Mayo (PMS; definit ca o scădere a PMS ≥ 2 puncte și ≥ 30% față de valoarea inițială) au fost randomizați în mod egal pentru a primi tratament de întreținere în regim dublu-orb cu Humira la o doză de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în fiecare săptămână sau o doză de întreținere de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni. Înainte de modificarea designului studiului, încă 12 pacienți care au avut un răspuns clinic conform PMS au fost randomizați pentru a primi placebo, dar nu au fost incluși în analiza de confirmare a eficacității.

Reactivarea bolii a fost definită ca o creștere a PMS de cel puțin 3 puncte (la pacienții cu PMS de 0 până la 2 în Săptămâna 8), de cel puțin 2 puncte (la pacienții cu PMS de 3 până la 4 în Săptămâna 8) sau de cel puțin 1 punct (la pacienții cu PMS de 5 până la 6 în Săptămâna 8).

Pacienții care au îndeplinit criteriile pentru reactivarea bolii în sau după Săptămâna 12 au fost randomizați pentru a primi o doză de re-inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) sau o doză de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) și au continuat să primească ulterior doza de întreținere respectivă.

Rezultatele privind eficacitatea

Criteriile finale primare de evaluare a studiului au fost remisia clinică conform PMS (definită ca PMS ≤ 2 și niciun subscor individual > 1) în Săptămâna 8 și remisia clinică conform FMS (scorul complet Mayo) (definită ca un scor Mayo ≤ 2 și niciun subscor individual > 1) în Săptămâna 52 la pacienții care au obținut un răspuns clinic conform PMS în Săptămâna 8.

Ratele de remisie clinică conform PMS în Săptămâna 8 pentru pacienții din fiecare grup cu doză de inducție de Humira în regim dublu-orb sunt prezentate în Tabelul 31.

Tabelul 31: Remisia clinică conform PMS la 8 săptămâni

	Humira[a] Maximum 160 mg în Săptămâna 0/Placebo în Săptămâna 1 N=30	**Humira[b, c] Maximum 160 mg în Săptămâna 0 și Săptămâna 1** N=47
Remisie clinică	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)
[A] Humira 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0, placebo în Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 [b] Humira 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 [c] Fără a include doza de inducție în regim deschis de Humira de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 Nota 1: ambele grupuri cu doză de inducție au primit 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în Săptămâna 4 și Săptămâna 6 Nota 2: s-a considerat că pacienții cu valori lipsă în Săptămâna 8 nu au îndeplinit criteriul final de evaluare		

În Săptămâna 52, remisia clinică conform FMS la pacienții care au avut un răspuns în Săptămâna 8, răspunsul clinic conform FMS (definit ca o scădere a scorului Mayo ≥ 3 puncte şi ≥ 30% față de valoarea inițială) la pacienții care au avut un răspuns în Săptămâna 8, vindecarea mucoasei (definită ca subscor endoscopic Mayo ≤ 1) la pacienții care au avut un răspuns în Săptămâna 8, remisia clinică conform FMS la pacienții în remisie în Săptămâna 8 și proporția subiecților în remisie fără corticosteroizi conform FMS la pacienții care au avut un răspuns în Săptămâna 8 au fost evaluate la pacienții care au primit doze de întreținere de Humira în regim dublu-orb de maximum 40 mg la două săptămâni (0,6 mg/kg) și de maximum 40 mg în fiecare săptămână (0,6 mg/kg) (Tabelul 32).

Tabelul 32: Rezultatele privind eficacitatea la 52 de săptămâni

	Humira[a] Maximum 40 mg la două săptămâni N=31	**Humira[b] Maximum 40 mg în fiecare săptămână** N=31
Remisie clinică la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în Săptămâna 8	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Răspuns clinic la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în Săptămâna 8	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Vindecarea mucoasei la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în Săptămâna 8	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Remisie clinică la pacienții în remisie conform PMS în Săptămâna 8	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Remisie fără corticosteroizi la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în Săptămâna 8[c]	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)
[a] Humira 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni [b] Humira 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în fiecare săptămână [C] La pacienții cărora li s-au administrat concomitent corticosteroizi la momentul inițial Notă: s-a considerat că pacienții cu valori lipsă în Săptămâna 52 sau care au fost randomizați pentru a primi tratament de re-inducție sau de întreținere nu au avut un răspuns conform criteriilor finale de evaluare pentru Săptămâna 52		

Criteriile de evaluare exploratorie suplimentare privind eficacitatea au inclus răspunsul clinic conform Indexului de activitate al colitei ulcerative la copii și adolescenți (PUCAI) (definit ca o scădere a PUCAI ≥ 20 de puncte față de valoarea inițială) și remisia clinică conform PUCAI (definită ca PUCAI < 10) în Săptămâna 8 și Săptămâna 52 (Tabelul 33).

Tabelul 33: Rezultatele privind criteriile de evaluare exploratorie conform PUCAI

	Săptămâna 8	
	Humira[a] Maximum 160 mg în Săptămâna 0/Placebo în Săptămâna 1 N=30	**Humira[b,c] Maximum 160 mg în Săptămâna 0 și Săptămâna 1** N=47
Remisie clinică conform PUCAI	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Răspuns clinic conform PUCAI	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	Săptămâna 52	
	Humira[d] Maximum 40 mg la două săptămâni N=31	**Humira[e] Maximum 40 mg în fiecare săptămână** N=31
Remisie clinică conform PUCAI la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în Săptămâna 8	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Răspuns clinic conform PUCAI la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în Săptămâna 8	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)
[a] Humira 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0, placebo în Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 [b] Humira 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 [c] Fără a include doza de inducție în regim deschis de Humira de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 [d] Humira 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni [e] Humira 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în fiecare săptămână Nota 1: ambele grupuri cu doză de inducție au primit 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în Săptămâna 4 și Săptămâna 6 Nota 2: S-a considerat că pacienții cu valori lipsă în Săptămâna 8 nu au îndeplinit criteriile finale de evaluare Nota 3: s-a considerat că pacienții cu valori lipsă în Săptămâna 52 sau care au fost randomizați pentru a primi tratament de re-inducție sau de întreținere nu au avut un răspuns conform criteriilor finale de evaluare pentru Săptămâna 52		

Dintre pacienții tratați cu Humira care au primit tratament de re-inducție în timpul perioadei de întreținere, 2/6 (33 %) au obținut un răspuns clinic conform FMS în Săptămâna 52.

Calitatea vieții

S-au observat ameliorări semnificative din punct de vedere clinic față de valoarea inițială pentru IMPACT III și pentru scorurile WPAI (Scăderea productivității muncii și limitarea activităților) la grupurile tratate cu Humira.

S-au observat creșteri (ameliorări) semnificative din punct de vedere clinic față de valoarea inițială ale vitezei de creștere în înălțime la grupurile tratate cu adalimumab și creșteri (ameliorări) semnificative din punct de vedere clinic față de valoarea inițială ale indicelui de masă corporală la subiecții cărora li s-a administrat o doză mare de întreținere de maximum 40 mg (0,6 mg/kg) în fiecare săptămână.

Uveită la copii

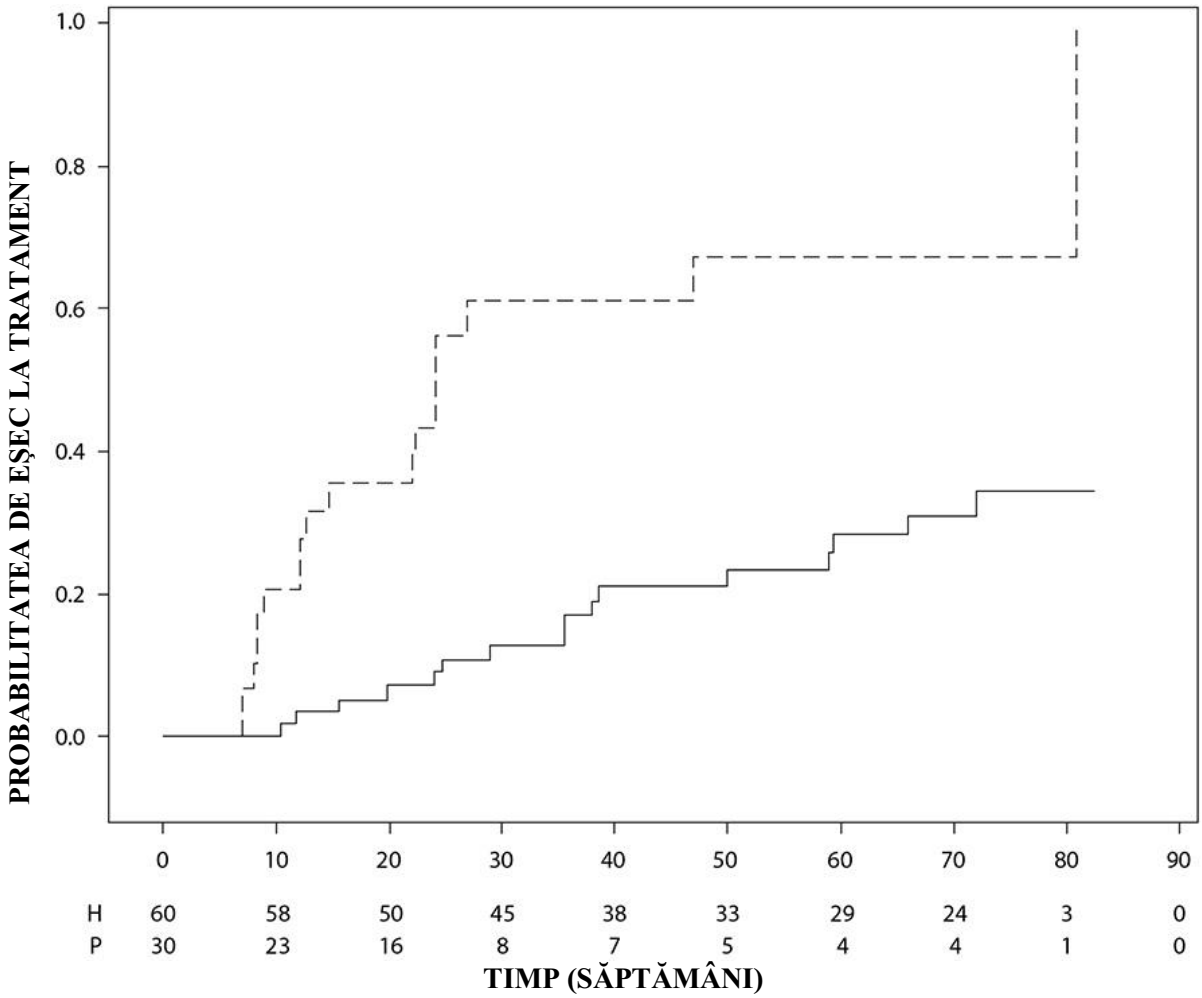
Siguranța și eficacitatea Humira au fost evaluate într-un studiu controlat, dublu orb, randomizat, la 90 pacienți copii cu vârsta de la 2 până la < 18 ani cu AJI activă asociată cu uveită anterioară noninfecțioasă care nu au răspuns la tratamentul cu metotrexat timp de cel puțin 12 săptămâni. Pacienții au primit fie placebo, fie adalimumab 20 mg (dacă aveau < 30 kg) sau adalimumab 40 mg (dacă aveau ≥ 30 kg) la două săptămâni asociat cu doza lor inițială de metotrexat.

Obiectivul primar a fost "timpul până la apariția eșecului la tratament". Criteriile care au caracterizat eșecul la tratament au fost agravarea sau non-ameliorarea susținută a inflamației oculare, ameliorarea parțială cu dezvoltarea comorbidităților oculare susținute sau agravarea comorbidităților oculare, utilizarea neautorizată a medicamentelor concomitente și oprirea tratamentului pe o perioadă lungă de timp.

Răspuns clinic

Adalimumab a întârziat semnificativ timpul până la apariția eșecului la tratament comparativ cu placebo (vezi figura 3, $p < 0,0001$ din testul de tip log rank). Timpul median până la apariția eșecului la tratament a fost de 24,1 săptămâni pentru subiecții tratați cu placebo, în timp ce la subiecții tratați cu adalimumab, timpul median până la apariția eșecului la tratament nu a putut fi estimat deoarece mai puțin de jumătate dintre acești subiecți au prezentat eșec de tratament. Adalimumab a scăzut semnificativ riscul de eșec la tratament cu 75% față de placebo, după cum este demonstrat de rata de risc (SR = 0,25 [IÎ 95%: 0,12; 0,49]).

Figura 3: Curbele Kaplan-Meier sumarizând timpul până la eşec la tratament în studiul privind uveita la copii



Notă: P = Placebo (Număr la risc); H = HUMIRA (Număr la risc).

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Absorbţie şi distribuţie

După administrarea subcutanată a unei doze unice de 40 mg, absorbţia şi distribuţia adalimumab a fost lentă, cu atingerea concentraţiilor plasmatice maxime după aproximativ 5 zile de la administrare. Biodisponibilitatea absolută medie a adalimumab estimată din trei studii în urma administrării unei doze unice subcutanate de 40 mg, a fost de 64%. După administrarea de doze unice intravenoase variind între 0,25 şi 10 mg/kg, concentraţiile au fost proporţionale cu doza. După doze de 0,5 mg/kg (~40 mg), clearance-ul a variat între 11 şi 15 ml/oră, volumul de distribuţie (Vss) a variat între 5 şi 6 litri, iar timpul de înjumătăţire mediu de fază terminală a fost de aproximativ două săptămâni. Concentraţiile de adalimumab din lichidul sinovial la mai mulţi pacienţi cu poliartrită reumatoidă a variat între 31-96% din concentraţiile plasmatice.

După administrarea subcutanată a 40 mg adalimumab la două săptămâni, la pacienţii adulţi cu poliartrită reumatoidă, (PR), media concentraţiilor înainte de următoarea doză, la starea de echilibru, a fost de aproximativ 5 μg/ml (fără administrarea concomitentă de metotrexat) şi respectiv de 8 până la 9 μg/ml (cu administrarea concomitentă de metotrexat). Concentraţiile plasmatice înainte de următoarea doză de adalimumab la starea de echilibru au crescut aproape proporţional cu doza, după administrarea subcutanată a 20, 40 şi 80 mg la două săptămâni şi săptămânal.

După administrarea subcutanată a 24 mg/m^2 (doza maximă de 40 mg) la două săptămâni la pacienţii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară (AJI) care aveau vârsta între 4 şi 17 ani, media concentraţiilor serice ale adalimumabului, la starea de echilibru, (valori măsurate din săptămâna 20 până în săptămâna 48) a fost de 5,6 ± 5,6 µg/ml (CV 102%) în cazul în care s-a utilizat adalimumab fără metotrexat şi de 10,9 ± 5,2 µg/ml (CV 47,7%) în cazul utilizării concomitente a metotrexatului.

La pacienţii cu AJI forma poliarticulară care aveau vârsta între 2 până la 4 ani sau cu vârsta de 4 ani şi peste şi cu greutatea < 15 kg doza de adalimumab 24 mg/m^2, concentraţiile plasmatice medii la starea de echilibru a adalimumab au fost de 6 ± 6,1 µg/ml (101% CV) în cazul în care adalimumab a fost administrat fără metotrexat şi de 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2% CV) în cazul în care s-a utilizat concomitent metotrexat.

După administrarea a 24 mg/m^2 (maxim 40 mg) subcutanat o dată la două săptămâni la pacienţii cu artrită asociată entezitei care aveau vârsta de 6 ani până la 17 ani, concentraţiile serice medii la starea de echilibru ale adalimumabului (valori măsurate în Săptămâna 24) au fost de 8,8 ± 6,6 µg/ml atunci când adalimumab s-a administrat fără metotrexat şi de 11,8 ± 4,3 µg/ml atunci când s-a administrat concomitent cu metotrexat.

După administrarea a 40 mg adalimumab la două săptămâni la pacienți adulți cu spondilartrită axială fără dovadă radiologică, concentraţiile serice medii la starea de echilibru (±DS) în Săptămâna 68 au fost 8,0 ± 4,6 µg/ml.

La pacienţii adulţi cu psoriazis, media la starea de echilibru a concentraţiei minime a fost de 5 µg/ml în timpul tratamentului cu adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni în monoterapie.

După administrarea subcutanată a 0,8 mg/kg (maxim 40 mg) o dată la două săptămâni la copii și adolescenți cu psoriazis în plăci cronic, media ± DS la starea de echilibru a concentrației minime de adalimumab a fost de aproximativ 7,4 ± 5,8 µg/ml (79% CV).

Pacienţii adulți cu hidradenită supurativă care au primit o doză de 160 mg Humira în Săptămâna 0 urmată de 80 mg în Săptămâna 2 au atins concentraţii serice ale adalimumab de aproximativ 7 µg/ml până la 8 µg/ml în Săptămâna 2 şi Săptămâna 4. În timpul tratamentului cu adalimumab 40 mg săptămânal, media la starea de echilibru a concentraţiei minime din Săptămâna 12 până în Săptămâna 36 a fost de aproximativ 8 µg/ml până la 10 µg/ml.

Expunerea la adalimumab a pacienților adolescenți cu HS a fost stabilită cu ajutorul modelării și simulării farmacocinetice populaționale pe baza indicatorilor farmacocinetici la pacienți copii în alte indicații (psoriazis la copii, artrită juvenilă idiopatică, boală Crohn la copii și artrită asociată entezitei). La pacienții adolescenți cu HS doza recomandată este de 40 mg la două săptămâni. Deoarece expunerea la adalimumab poate fi influențată de greutate, adolescenții care au greutate mai mare și care nu au un răspuns corespunzător pot să beneficieze de doza recomandată la adulți de 40 mg săptămânal.

La pacienţii cu boala Crohn, se ating concentraţii plasmatice de adalimumab înaintea următoarei doze de aproximativ 5,5 µg/ml în timpul perioadei de iniţiere la doza de încărcare Humira 80 mg în Săptămâna 0 urmată de Humira 40 mg în Săptămâna 2. La doza de încărcare Humira 160 mg în Săptămâna 0 urmată de Humira 80 mg în Săptămâna 2, se ating concentraţii plasmatice de adalimumab înaintea următoarei doze de aproximativ 12 µg/ml în timpul perioadei de iniţiere. S-a observat la pacienţii cu boală Crohn care au primit o doză de întreţinere Humira 40 mg la două săptămâni, o medie a concentraţiilor înainte de următoarea doză, la starea de echilibru, de aproximativ 7 µg/ml.

La pacienţii copii şi adolescenţi cu boală Crohn moderată până la severă, doza de inducţie de tip deschis de adalimumab a fost de 160/80 mg sau 80/40 mg în săptămânile 0 şi respectiv 2, în funcţie de greutatea corporală cu limita de 40 kg. În Săptămâna 4, pacienţii au fost randomizaţi 1:1 în grupuri de tratament de întreținere în funcţie de greutatea corporală, fie la doza standard (40/20 mg la două

săptămâni) fie la doza redusă (20/10 mg la două săptămâni). Media (± DS) concentraţiilor serice minime de adalimumab atinse în săptămâna 4 a fost 15,7 ± 6,6 µg/ml pentru pacienţii cu greutatea ≥ 40 kg (160/80 mg) şi 10,6 ± 6,1 µg/ml pentru pacienţii cu greutatea < 40 kg (80/40 mg).

Pentru pacienţii care au menţinut tratamentul randomizat, media (± DS) concentraţiilor minime de adalimumab în săptămâna 52 a fost 9,5 ± 5,6 µg/ml pentru grupul cu doză standard şi 3,5 ± 2,2 µg/ml pentru grupul cu doză redusă. Concentraţiile medii minime au fost menţinute la pacienţii care au continuat să primească tratament cu adalimumab o dată la două săptămâni timp de 52 săptămâni. Pentru pacienţii care au crescut doza de la o dată la două săptămâni la doza săptămânală, concentraţiilor serice medii (± DS) concentraţiilor serice ale adalimumab în săptămâna 52 au fost 15,3 ± 11,4 µg/ml (40/20 mg, săptămânal) şi de 6,7 ± 3,5 µg/ml (20/10 mg, săptămânal).

În timpul perioadei de iniţiere a tratamentului, la pacienţii cu colită ulcerativă, o doză de încărcare Humira 160 mg în Săptămâna 0 urmată de Humira 80 mg în Săptămâna 2 a determinat concentraţii plasmatice minime ale adalimumab de aproximativ 12 µg/ml. La pacienţii cu colită ulcerativă cărora li s-a administrat o doză de întreţinere Humira 40 mg la două săptămâni, s-au observat concentraţii medii la starea de echilibru de aproximativ 8 µg/ml.

După administrarea subcutanată a unei doze în funcție de greutatea corporală de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni la copii și adolescenți cu colită ulcerativă, media concentrațiilor serice ale adalimumabului, la starea de echilibru, a fost de 5,01±3,28 µg/ml în Săptămâna 52. Pentru pacienții cărora li s-a administrat o doză de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în fiecare săptămână, media concentrațiilor serice ale adalimumabului, la starea de echilibru, (± SD) a fost de 15,7±5,60 µg/ml în Săptămâna 52.

La pacienţii adulți cu uveită, o doză de încărcare de adalimumab 80 mg în săptămâna 0 urmată de adalimumab 40 mg la două săptămâni în săptămâna 1, a avut ca rezultat concentraţii medii la starea de echilibru de aproximativ 8 până la 10 µg/ml.

Expunerea la adalimumab a pacienților copii și adolescenți cu uveită a fost stabilită cu ajutorul modelării și simulării farmacocinetice populaționale pe baza indicatorilor farmacocinetici la pacienți pediatrici în alte indicații (psoriazis la copii, artrită juvenilă idiopatică, boală Crohn la copii și artrită asociată entezitei). Nu sunt disponibile date clinice privind expunerea în cazul utilizării unei doze de încărcare la copii cu vârsta < 6 ani. Datele anticipate privind expunerile indică faptul că, în absența metotrexatului, doza de încărcare poate duce la o creștere inițială a expunerii sistemice.

Modelarea și simularea farmacocinetică și farmacocinetică/farmacodinamică a populației au anticipat expunerea și eficacitatea adalimumabului ca fiind comparabile la pacienții tratați cu 80 mg la două săptămâni atunci când s-a comparat cu administrarea a 40 mg în fiecare săptămână (inclusiv pacienți adulți cu PR, HS, CU, BC sau Ps, și pacienți copii și adolescenți cu greutatea ≥ 40 kg cu BC și CU).

Relaţia expunere-răspuns la copii şi adolescenţi

Pe baza datelor din studiile clinice efectuate la pacienții cu AJI (AJIp și AAE), s-a stabilit o relație expunere-răspuns între concentrațiile plasmatice și răspunsul ACR 50 pediatric. Concentrația plasmatică aparentă a adalimumab care determină jumătate din probabilitate maximă de răspuns ACR 50 pediatric (EC50) a fost de 3 µg/ml (IÎ 95%: 1-6 µg/ml).

Relația expunere-răspuns între concentrația de adalimumab și eficacitate la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis în plăci cronic sever a fost stabilită pentru PASI 75 și respectiv PGA normal sau minim. PASI 75 și PGA normal sau minim au crescut cu creșterea concentrației de adalimumab, ambele cu o EC50 aparentă similară de aproximativ 4,5 µg/ml (IÎ 95% 0,4-47,6 și respectiv 1,9-10,5).

Eliminare

Analizele farmacocinetice populaţionale cu date de la peste 1300 pacienţi cu PR au dezvăluit o tendinţă către un clearance aparent mai mare al adalimumab odată cu creşterea greutăţii corporale.

După ajustarea dozei în funcţie de diferenţele de greutate, sexul şi vârsta au părut să aibă un efect minim asupra clearance-ului de adalimumab. Nivelurile concentraţiilor plasmatice de adalimumab liber (nelegat de anticorpii anti-adalimumab, AAA) s-a constatat a fi mai mici la pacienţii cu AAA măsurabili.

Insuficienţă hepatică sau renală

Humira nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică sau renală.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Datele non-clinice din studii de toxicitate după doză unică, de toxicitate după doze repetate şi de genotoxicitate, nu au evidenţiat nici un risc special la om.

Un studiu de toxicitate asupra dezvoltării embrio-fetale/evoluţiei perinatale a fost efectuat la maimuţe cynomolgus cu doze de 0, 30 şi 100 mg/kg (9-17 maimuţe/grup) şi nu a evidenţiat leziuni ale feţilor datorate administrării de adalimumab. Nici studiile de carcinogenicitate şi nici o evaluare standard a fertilităţii şi a toxicităţii postnatale nu au fost efectuate cu adalimumab din cauza lipsei unor modele corespunzătoare pentru un anticorp cu reactivitate încrucişată limitată pentru TNF-ul rozătoarelor şi din cauza prezenţei unor anticorpi neutralizanţi la rozătoare.

6. PROPRIETĂTI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Manitol
Acid citric monohidrat
Citrat de sodiu
Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat
Hidrogenofosfat de disodiu dihidrat
Clorură de sodiu
Polisorbat 80
Hidroxid de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilităţi

În absenţa studiilor privind compatibilitatea, acest produs medicamentos nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela. A se păstra seringa preumplută sau pen-ul preumplut în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

Seringa preumplută sau pen-ul preumplut Humira se poate păstra la temperaturi de până la maxim 25°C pentru o perioadă de până la14 zile. Seringa sau pen-ul trebuie protejate de lumină şi aruncate dacă nu se utilizează în perioada de 14 zile.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Humira 40 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută
Humira 40 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută (sticlă de tip I) de unică folosință cu un piston (din cauciuc bromobutilic) şi un ac cu un capac pentru ac (elastomer termoplastic)

Cutie cu:
- un blister ce conţine o seringă preumplută (0,8 ml soluţie sterilă) şi un tampon cu alcool.
- 2 blistere ce conţin câte o seringă preumplută (0,8 ml soluţie sterilă) şi un tampon cu alcool.
- 4 blistere ce conţin câte o seringă preumplută (0,8 ml soluţie sterilă) şi un tampon cu alcool.
- 6 blistere ce conţin câte o seringă preumplută (0,8 ml soluţie sterilă) şi un tampon cu alcool.

Humira 40 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută cu apărătoare pentru ac
Humira 40 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută (sticlă de tip I) cu apărătoare pentru ac pentru utilizarea în spital şi în instituţiile de îngrijire. Seringa este din sticlă de tip I cu un piston (din cauciuc bromobutilic) şi un ac cu un capac pentru ac (elastomer termoplastic).

Cutie cu:
1 blister ce conţine o seringă preumplută cu apărătoare pentru ac (0,8 ml soluţie sterilă) şi un tampon cu alcool.

Humira 40 mg soluţie injectabilă în pen preumplut

Humira 40 mg soluţie injectabilă în pen preumplut de unică folosinţă care conţine o seringă preumplută. Seringa din interiorul pen-ului este din sticlă de tip I cu un piston (din cauciuc bromobutilic) şi cu un ac cu un capac (elastomer termoplastic).

Cutii cu:
- Un blister cu 1 pen preumplut (0,8 ml soluţie sterilă) şi 2 tampoane cu alcool.
- 2 blistere cu câte un pen preumplut (0,8 ml soluţie sterilă) şi 1 tampon cu alcool.
- 4 blistere cu câte un pen preumplut (0,8 ml soluţie sterilă) şi 1 tampon cu alcool.
- 6 blistere cu câte un pen preumplut (0,8 ml soluţie sterilă) şi 1 tampon cu alcool.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauţii speciale privind eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

8. NUMERELE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Humira 40 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută
EU/1/03/256/002
EU/1/03/256/003
EU/1/03/256/004
EU/1/03/256/005

Humira 40 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută cu apărătoare pentru ac
EU/1/03/256/006

Humira 40 mg soluţie injectabilă în pen preumplut
EU/1/03/256/007
EU/1/03/256/008
EU/1/03/256/009
EU/1/03/256/010

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: 08 Septembrie 2003
Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: 08 Septembrie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Humira 40 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută
Humira 40 mg soluţie injectabilă în pen preumplut

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Humira 40 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută
Fiecare seringă preumplută de 0,4 ml conţine adalimumab 40 mg.

Humira 40 mg soluţie injectabilă în pen preumplut
Fiecare pen preumplut de 0,4 ml conţine adalimumab 40 mg.

Adalimumabul este un anticorp monoclonal uman recombinant produs pe celulele ovariene de hamster chinezesc.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluţie injectabilă. (injecție)

Soluţie limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Poliartrită reumatoidă

Humira în asociere cu metotrexat este indicat în:

- tratamentul poliartritei reumatoide active, moderată până la severă, la pacienţii adulţi, atunci când răspunsul la medicamentele anti-reumatice modificatoare de boală, inclusiv metotrexat, este inadecvat.
- tratamentul poliartritei reumatoide active, severe şi progresive, la pacienţii adulţi netrataţi anterior cu metotrexat.

Humira poate fi administrat în monoterapie în caz de intoleranţă la metotrexat sau atunci când tratamentul continuu cu metotrexat este inadecvat.

S-a demonstrat că Humira reduce rata progresiei distrucţiei articulare evidenţiată radiologic şi ameliorează funcţionalitatea articulară, atunci când este administrat în asociere cu metotrexat.

Artrită juvenilă idiopatică

Artrită juvenilă idiopatică, forma poliarticulară

Humira în asociere cu metotrexat este indicat în tratamentul artritei juvenile idiopatice forma poliarticulară, la pacienţii cu vârsta de 2 ani şi peste, atunci când răspunsul la unul sau mai multe medicamente anti-reumatice modificatoare de boală (MARMB) a fost inadecvat. Humira poate fi administrat în monoterapie în caz de intoleranţă la metotrexat sau atunci când tratamentul continuu cu

metotrexat este inadecvat (vezi pct. 5.1 pentru eficacitatea în monoterapie). Nu a fost studiată utilizarea Humira la pacienţii cu vârsta sub 2 ani.

Artrită asociată entezitei

Humira este indicat în tratamentul artritei asociată entezitei la pacienţi cu vârsta de 6 ani şi peste, care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convenţional sau care au intoleranţă la acest tratament (vezi pct. 5.1).

Spondiloartrită axială

Spondilită anchilozantă (SA)

Humira este indicat în tratamentul spondilitei anchilozante active severe, la pacienţi adulţi, atunci când răspunsul la tratamentul convenţional este inadecvat.

Spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante

Humira este indicat în tratamentul adulţilor cu spondiloartrită axială severă fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante dar cu semne obiective de inflamaţie manifestate prin valori crescute ale PCR şi/sau RMN, care au avut un răspuns inadecvat sau intoleranţă la antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS).

Artrită psoriazică

Humira este indicat în tratamentul artritei psoriazice active şi progresive, la pacienţii adulţi, atunci când răspunsul la medicamentele anti-reumatice modificatoare de boală este inadecvat. La pacienţii cu subtipul de boală poliarticulară simetrică s-a demonstrat prin folosirea razelor X că Humira reduce rata de progresie a afectării articulaţiilor periferice (vezi pct. 5.1) şi îmbunătăţeşte activitatea fizică.

Psoriazis

Humira este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienţi adulţi care sunt eligibili pentru tratamentul sistemic.

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

Humira este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârsta începând de la 4 ani care nu au răspuns corespunzător sau care nu au fost eligibili pentru tratamentul topic și fototerapii.

Hidradenită supurativă (HS)

Humira este indicat pentru tratamentul hidradenitei supurative (acnee inversă) active, moderată până la severă la pacienții adulți și adolescenți de la vârsta de 12 ani care nu au răspuns corespunzător la tratamentul sistemic convenţional pentru HS (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Boală Crohn

Humira este indicat în tratamentul bolii Crohn active, forma moderată până la severă, la pacienţii adulţi care nu au răspuns la un tratament corespunzător şi complet cu medicamente corticosteroidiene şi/sau imunosupresoare; sau la pacienţii care au intoleranţă la acest tratament sau cărora le este contraindicat.

Boală Crohn la copii

Humira este indicat pentru tratamentul bolii Crohn active, forma moderată până la severă, la copii (de la vârsta de 6 ani) atunci când nu au răspuns la tratamentul convenţional, inclusiv la tratamentul

nutriţional iniţial şi la medicamente corticosteroidiene şi/sau imunosupresoare, sau la pacienţii care au intoleranţă la aceste tratamente sau cărora le sunt contraindicate.

Colita ulcerativă

Humira este indicat în tratamentul colitei ulcerative active, forma moderată până la severă, la pacienţii adulţi care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convenţional, inclusiv la corticosteroizi şi 6-mercaptopurină (6-MP) sau azatioprină (AZA) sau care au intoleranţă la aceste tratamente sau cărora aceste tratamente le sunt contraindicate.

Colita ulcerativă la copii și adolescenți

Humira este indicat în tratamentul colitei ulcerative active, forma moderată până la severă, la pacienți copii și adolescenți (de la vârsta de 6 ani) care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convențional, inclusiv la corticosteroizi și/sau 6-mercaptopurină (6-MP) sau azatioprină (AZA), sau care au intoleranță la aceste tratamente sau cărora aceste tratamente le sunt contraindicate din motive medicale.

Uveită

Humira este indicat pentru tratamentul uveitei non-infecțioase, intermediare, posterioare şi panuveitei la pacienții adulți care nu au avut un răspuns adecvat la corticosteroizi, la pacienţii care necesită scăderea progresivă a dozelor de corticosteroizi sau pentru care nu este potrivit tratamentul cu corticosteroizi.

Uveită la copii

Humira este indicat pentru tratamentul uveitei anterioare non-infecțioase cronice la copii cu vârsta de la 2 ani care nu au avut un răspuns adecvat sau au intoleranță la tratamentul conventional, sau pentru care tratamentul convențional este inadecvat.

4.2 Doze şi mod de administrare

Tratamentul cu Humira trebuie iniţiat şi supravegheat de medici specialişti cu experienţă în diagnosticarea şi tratamentul afecţiunilor pentru care este indicat Humira. Înainte de iniţierea tratamentului cu Humira, medicii oftalmologi sunt sfătuiţi să se consulte cu un astfel de medic specialist cu experienţă în aceste cazuri (vezi pct. 4.4). Pacienţii trataţi cu Humira trebuie să primească un Card de avertizare al pacientului.

După instruirea corespunzătoare asupra tehnicii de injectare, pacienţii pot să-şi autoadministreze Humira dacă medicul lor consideră că acest lucru este adecvat şi dacă se asigură supravegherea medicală în funcţie de necesităţi.

În timpul tratamentului cu Humira, terapiile concomitente (de exemplu medicamentele corticosteroidiene şi/sau imunomodulatoare) trebuie ajustate.

Doze

Poliartrită reumatoidă

Doza de Humira recomandată pentru pacienţii adulţi cu poliartrită reumatoidă este de 40 mg adalimumab administrată o dată la două săptămâni, ca doză unică, printr-o injecţie subcutanată. Tratamentul cu metotrexat trebuie continuat pe durata tratamentului cu Humira.

Tratamentul cu glucocorticoizi, salicilaţi, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene sau analgezice poate fi continuat pe durata tratamentului cu Humira. În ceea ce priveşte asocierea cu medicamente antireumatice modificatoare de boală, în afară de metotrexat, vezi pct. 4.4 şi 5.1.

Atunci când este utilizat în monoterapie, unii pacienţi care prezintă o diminuare a răspunsului la Humira 40 mg la două săptămâni, pot beneficia de creşterea dozei de adalimumab la 40 mg, o dată pe săptămână sau 80 mg la două săptămâni.

Datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este obţinut, de obicei, în cursul a 12 săptămâni de tratament. Continuarea tratamentului trebuie reevaluată în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade.

Humira poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Întreruperea administrării

Întreruperea administrării dozei poate fi necesară, de exemplu înainte de intervenţii chirurgicale sau dacă apare o infecţie gravă.

Datele disponibile sugerează că reintroducerea tratamentului cu Humira după o întrerupere de 70 zile sau mai lungă, determină un răspuns clinic de aceeaşi amploare şi un profil de siguranţă similar cu cel observat înainte de întreruperea administrării.

Spondilită anchilozantă, spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante şi artrită psoriazică

Doza de Humira recomandată pentru pacienţii adulţi cu spondilită anchilozantă, spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante şi pentru pacienţii cu artrită psoriazică este de 40 mg adalimumab administrată o dată la două săptămâni, ca doză unică, printr-o injecţie subcutanată.

Datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este obţinut, de obicei, în cursul a 12 săptămâni de tratament. Continuarea tratamentului trebuie reevaluată în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade.

Psoriazis

Doza de Humira recomandată la adulţi este de 80 mg administrată subcutanat ca doză iniţială, urmată de 40 mg administrate subcutanat la fiecare două săptămâni începând la o săptămână după doza iniţială.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie reevaluată atent în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade.

După 16 săptămâni, pacienţii care nu au avut un răspuns adecvat la Humira 40 mg la două săptămâni pot beneficia de o creştere a dozei la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni. Beneficiile şi riscurile continuării tratamentului cu 40 mg administrat săptămânal sau 80 mg la două săptămâni trebuie reevaluate atent în cazul unui pacient care nu răspunde adecvat după creşterea dozei (vezi pct. 5.1). Dacă se obţine un răspuns adecvat la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni, doza poate fi scăzută ulterior la 40 mg la două săptămâni.

Humira poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Hidradenită supurativă

Doza recomandată de Humira la pacienţii adulţi cu hidradenită supurativă (HS) este iniţial de 160 mg în Ziua 1 (administrată sub formă de patru injecţii a 40 mg într-o zi sau sub formă de două injecţii a 40 mg pe zi, două zile consecutive), urmată de 80 mg două săptămâni mai târziu în Ziua 15 (administrată sub formă de două injecţii a 40 mg într-o zi). Două săptămâni mai târziu (Ziua 29) se continuă cu o doză de 40 mg în fiecare săptămână sau 80 mg la două săptămâni (administrată sub forma a două injecții a 40 mg într-o zi). Dacă este necesar se poate continua tratamentul cu antibiotice

în timpul tratamentului cu Humira. Se recomandă ca în timpul tratamentului cu Humira, pacienţii să spele zilnic leziunile de HS cu un antiseptic local.

Continuarea tratamentului după 12 săptămâni trebuie reconsiderată atent la pacienţii care nu au nicio ameliorare în timpul acestei perioade de timp.

Dacă trebuie întrerupt tratamentul, se poate reintroduce Humira 40 mg în fiecare săptămână sau 80 mg la două săptămâni (vezi pct. 5.1).

Beneficiul şi riscul pe termen lung al tratamentului trebuie să fie re-evaluat periodic (vezi pct 5.1).

Humira poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Boală Crohn

La iniţierea tratamentului, doza de Humira recomandată pentru pacienţii adulţi cu boala Crohn moderată până la severă este de 80 mg în Săptămâna 0 urmată de 40 mg în Săptămâna 2. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, se poate utiliza doza de 160 mg în Sătămâna 0 (administrată sub forma a patru injecţii a 40 mg într-o zi sau două injecţii a 40 mg pe zi, două zile consecutiv), urmată de 80 mg în Săptămâna 2 (administrată sub forma a două injecții a 40 mg într-o zi), cu atenţionarea că riscul apariţiei reacţiilor adverse este mai mare la iniţierea tratamentului.

După iniţierea tratamentului, doza recomandată este de 40 mg la două săptămâni sub forma injecţiei subcutanate. Altă variantă, dacă un pacient a întrerupt tratamentul cu Humira şi semnele şi simptomele bolii au reapărut, Humira se poate readministra. Experienţa privind readministrarea după mai mult de 8 săptămâni de la ultima doză este limitată.

În timpul tratamentului de întreţinere, medicamentele corticosteroidiene se întrerup progresiv conform ghidurilor de practică medicală.

Unii pacienţi care au avut un răspuns redus la tratamentul cu Humira 40 mg la două săptămâni pot beneficia de o creştere a dozei de Humira la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Unii pacienţi care nu au răspuns la tratament până în Săptămâna 4 pot beneficia de un tratament continuu de întreţinere până în Săptămâna 12. Continuarea tratamentului trebuie reconsiderată atent la pacienţii care nu au răspuns în timpul acestei perioade de timp.

Humira poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Colită ulcerativă

Dozele de Humira recomandate în faza de inducţie pentru pacienţii adulţi cu colită ulcerativă forma moderată până la severă, este de 160 mg în Săptămâna 0 (administrată sub forma a patru injecţii a 40 mg într-o zi sau două injecţii a 40 mg pe zi, timp de două zile consecutive) şi 80 mg în Săptămâna 2 (administrată sub forma a două injecții a 40 mg într-o zi). După iniţierea tratamentului, doza recomandată este de 40 mg la două săptămâni prin injecţii subcutanate.

În timpul tratamentului de menţinere, se poate reduce doza de corticosteroizi conform ghidurilor de practică medicală.

Unii pacienţi care au avut un răspuns insuficient la tratamentul cu Humira 40 mg la două săptămâni pot beneficia de o creştere a dozei de Humira la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Datele disponibile arată că răspunsul clinic se obţine de obicei în 2-8 săptămâni de tratament. Tratamentul cu Humira nu trebuie continuat la pacienţii care nu au răspuns la tratament în timpul acestei perioade.

Humira poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Uveită

Doza de Humira inițială recomandată pentru pacienții adulți cu uveită este de 80 mg, urmată de o doză de 40 mg administrată o dată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială. Experiența legată de inițierea tratamentului cu Humira în monoterapie este limitată. Tratamentul cu Humira poate fi inițiat în asociere cu corticosteroizi și/sau cu alte medicamente imunomodulatoare non-biologice. Doza de corticosteroizi administrată concomitent poate fi scăzută treptat, în conformitate cu practica clinică, după două săptămâni de la inițierea tratamentului cu Humira.

Se recomandă ca beneficiile și riscurile continuării tratamentului pe termen lung să fie evaluate anual (vezi pct. 5.1).

Humira poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Populaţii speciale

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficienţă renală şi/sau hepatică

Humira nu a fost studiat în cadrul acestor populaţii de pacienţi. Nu se pot face recomandări asupra dozei.

Copii şi adolescenţi

Artrită juvenilă idiopatică

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară la vârsta de la 2 ani

Doza de Humira recomandată pentru pacienţii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară cu vârsta de la 2 ani se stabileşte în funcție de greutate (Tabelul 1). Humira se administrează injectabil subcutanat.

Tabelul 1. Doza de Humira la pacienţi cu Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară

Greutate pacient	Doza
10 kg până la < 30 kg	20 mg la două săptămâni
≥ 30 kg	40 mg la două săptămâni

Datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este obţinut, de regulă, în cursul a 12 săptămâni de tratament. Continuarea tratamentului trebuie reevaluată atent în cazul pacienţilor care nu răspund la tratament în timpul acestei perioade.

Pentru această indicaţie, nu există date relevante privind utilizarea Humira la pacienţi cu vârsta mai mică de 2 ani.

Humira poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Artrită asociată entezitei

Doza de Humira recomandată pentru pacienţii cu artrită asociată entezitei cu vârsta de la 6 ani se stabileşte în funcție de greutate (Tabelul 2). Humira se administrează o dată la două săptămâni prin injecţie subcutanată.

Tabelul 2. Doza de Humira la pacienți cu artrită asociată entezitei

Greutate pacient	Doza
15 kg până la < 30 kg	20 mg la două săptămâni
≥ 30 kg	40 mg la două săptămâni

Humira nu a fost studiat la pacienţii cu artrită asociată entezitei cu vârsta mai mică de 6 ani.

Humira poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Artrita psoriazică şi spondiloartrita axială inclusiv spondilita anchilozantă

Pentru indicaţiile spondilita anchilozantă şi artrita psoriazică nu există date relevante privind utilizarea Humira la copii.

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

Doza de Humira recomandată pentru pacienții cu psoriazis în plăci cu vârsta de la 4 ani până la 17 ani se stabileşte în funcție de greutate (Tabelul 3). Humira se administrează prin injecţie subcutanată.

Tabelul 3. Doza de Humira la copii cu psoriazis în plăci

Greutate pacient	Doza
15 kg până la < 30 kg	Doza de inducție de 20 mg, urmată de doza de 20 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială
≥ 30 kg	Doza de inducție de 40 mg, urmată de doza de 40 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie atent evaluată la pacienţii care nu răspund la tratament în această perioadă.

Dacă este indicată reluarea tratamentului cu Humira, trebuie urmate recomandările de mai sus referitoare la doză și la durata tratamentului.

Siguranța Humira la pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci a fost evaluată pentru o perioadă medie de 13 luni.

Pentru această indicaţie, nu există date relevante privind utilizarea Humira la copii cu vârsta mai mică de 4 ani.

Humira poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Hidradenită supurativă la adolescenți (de la vârsta de 12 ani, cu greutatea de cel puțin 30 kg)

Nu s-au desfășurat studii clinice cu Humira la pacienții adolescenți cu HS. Doza de Humira la acești pacienți a fost stabilită conform modelării și simulării farmacocinetice (vezi pct 5.2).

Doza de Humira recomandată este de 80 mg în săptămâna 0 urmată de 40 mg la două săptămâni începând cu săptămâna 1 prin injecție subcutanată.

La pacienții adolescenți care nu au răspuns corespunzător la Humira 40 mg la două săptămâni, se poate lua în considerare o creștere a dozei la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Dacă este necesar se poate continua tratamentul cu antibiotice în timpul tratamentului cu Humira. Se recomandă ca în timpul tratamentului cu Humira, pacienții să spele zilnic leziunile de HS cu un antiseptic local.

Continuarea tratamentului după 12 săptămâni trebuie reconsiderată atent la pacienții care nu au nicio ameliorare în timpul acestei perioade de timp.

Dacă este necesară întreruperea tratamentului cu Humira, acesta poate fi reluat ulterior, dacă este cazul.

Beneficiul și riscul continuării pe termen lung al tratamentului trebuie să fie evaluate periodic (vezi datele pentru adulți la pct 5.1).

Pentru copiii cu vârsta mai mică de 12 ani, utilizarea Humira nu este relevantă pentru această indicație.

Humira poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Boala Crohn la copii și adolescenți

Doza de Humira recomandată la pacienții cu boala Crohn cu vârsta între 6 ani și 17 ani se stabilește în funcție de greutatea pacientului (Tabelul 4). Humira se administrează prin injecție subcutanată.

Tabelul 4. Doza de Humira la copii cu boala Crohn

Greutate pacient	**Doza de inducție**	**Doza de menținere începând cu Săptămâna 4**
< 40 kg	• 40 mg în săptămâna 0 și 20 mg în săptămâna 2 În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, cu conștientizarea faptului că riscul de evenimente adverse poate fi mai mare atunci când se utilizează o doză mai mare de inducție, poate fi utilizată următoarea doză: • 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2	20 mg la două săptămâni
≥ 40 kg	• 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg săptămâna 2 În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, cu conștientizarea faptului că riscul de evenimente adverse poate fi mai mare atunci când se utilizează o doză mai mare de inducție, poate fi utilizată următoarea doză: • 160 mg în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2	40 mg la două săptămâni

Pacienții care nu au avut un răspuns adecvat, pot beneficia de creșterea dozei:

- < 40 kg: 20 mg săptămânal
- ≥ 40 kg: 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni

Continuarea tratamentului trebuie atent evaluată la pacienţii care nu răspund la tratament până în săptămâna 12.

Pentru această indicaţie nu există date relevante privind utilizarea Humira la copii cu vârsta mai mică de 6 ani.

Humira poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Colita ulcerativă la copii și adolescenți

Doza de Humira recomandată pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani cu colită ulcerativă se stabilește în funcție de greutatea corporală (Tabelul 5). Humira se administrează prin injecție subcutanată.

Tabelul 5. Doza de Humira pentru pacienți copii și adolescenți cu colită ulcerativă

Greutatea pacientului	Doza de inducție	Doza de întreţinere începând cu Săptămâna 4*
< 40 kg	• 80 mg în Săptămâna 0 (administrată sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) și • 40 mg în Săptămâna 2 (administrată sub formă de o injecție a 40 mg)	• 40 mg la două săptămâni
≥ 40 kg	• 160 mg în Săptămâna 0 (administrată sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau de două injecții a 40 mg pe zi timp de două zile consecutive) și • 80 mg în Săptămâna 2 (administrată sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi)	• 80 mg la două săptămâni

* Pacienții copii și adolescenți care împlinesc vârsta de 18 ani în timpul tratamentului cu Humira ar trebuie să continue cu doza de întreținere prescrisă.

Continuarea tratamentului peste 8 săptămâni trebuie evaluată cu atenție la pacienții care nu răspund la tratament în această perioadă.

Pentru această indicație, nu există date relevante privind utilizarea Humira la copii cu vârsta mai mică de 6 ani.

Humira poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Copii și adolescenți cu uveită

Doza de Humira recomandată la pacienții copii cu uveită cu vârsta începând de la 2 ani se stabileşte în funcție de greutatea pacientului (Tabelul 6). Humira se administrează prin injecţie subcutanată.

La copii și adolescenți cu uveită, nu există date privind utilizarea tratamentului cu Humira fără tratament asociat cu metotrexat.

Tabelul 6. Doza de Humira la pacienți copii cu uveită

Greutate pacient	Doza
< 30 kg	20 mg la două săptămâni asociat cu metotrexat
≥ 30 kg	40 mg la două săptămâni asociat cu metotrexat

Atunci când se inițiază tratamentul cu Humira, o doză de încărcare de 40 mg la pacienții cu greutate < 30 kg sau 80 mg la pacienții cu greutatea ≥ 30 kg poate fi administrată cu o săptămână înainte de începerea tratamentului de menținere. Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea unei doze de încărcare cu Humira la copii cu vârsta < 6 ani (vezi pct. 5.2).

Pentru această indicație, utilizarea medicamentului Humira la copii cu vârsta mai mică de 2 ani nu este relevantă.

Se recomandă ca beneficiul și riscul continuării tratamentului pe termen lung să fie evaluate anual (vezi pct. 5.1).

Humira poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Mod de administrare

Humira se administrează subcutanat. Instrucţiuni complete privind administrarea sunt disponibile în prospect.

Humira este disponibil și cu alte concentrații și sub alte forme de prezentare.

4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

Tuberculoză activă sau alte infecţii grave cum sunt stări septice şi infecţii oportuniste (vezi pct. 4.4).

Insuficienţă cardiacă moderată până la severă (clasa III/IV NYHA) (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Denumirea și numărul lotului medicamentului administrat trebuie să fie înregistrate în mod clar în vederea îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice.

Infecţii

Pacienţii care utilizează antagonişti TNF au un risc crescut de apariţie a infecţiilor severe. Alterarea funcţiei pulmonare creşte riscul de apariţie a infecţiilor. Prin urmare, pacienţii trebuie monitorizaţi atent în vederea detectării infecţiilor, inclusiv a tuberculozei, înainte, în timpul şi după tratamentul cu Humira. Deoarece eliminarea adalimumabului poate dura până la patru luni, monitorizarea trebuie continuată pe întreg parcursul acestei perioade.

Tratamentul cu Humira nu trebuie iniţiat în cazul pacienţilor cu infecţii active, inclusiv infecţii cronice sau localizate, până când acestea nu sunt controlate. Înainte de începerea tratamentului cu Humira, trebuie luate în considerare riscul şi beneficiile tratamentului în cazul pacienţilor care au fost expuşi la tuberculoză şi a pacienţilor care au călătorit în zone cu risc crescut de tuberculoză sau zone endemice

de micoze, cum ar fi histoplasmoză, coccidioidomicoză sau blastomicoză (vezi *Alte Infecţii oportuniste*).

Pacienţii care dezvoltă o nouă infecţie pe durata tratamentului cu Humira trebuie monitorizaţi atent şi supuşi unei evaluări complete a diagnosticului. Administrarea Humira trebuie întreruptă dacă un pacient prezintă o nouă infecţie gravă sau sepsis şi trebuie început un tratament adecvat antimicrobian sau antimicotic, până când infecţia este controlată. Este necesară prudenţă din partea medicilor atunci când trebuie să se ia în considerare recomandarea tratamentului cu Humira la pacienţii cu antecedente de infecţii recidivante sau cu boli de fond care pot predispune la infecţii, inclusiv utilizarea concomitentă a medicamentelor imunosupresoare.

Infecţii grave

S-au raportat infecţii grave, inclusiv sepsis cauzat de infecţii bacteriene, micobacteriene, infecţii micotice invazive, parazitare, virale, sau alte infecţii oportuniste cum sunt listerioza, legioneloză şi pneomocistoza, la pacienţii care utilizează Humira.

Alte infecţii grave raportate în studii clinice sunt pneumonia, pielonefrita, artrita septică şi septicemia. S-au raportat spitalizări sau decese ca urmare a infecţiilor.

Tuberculoză

Au fost raportate cazuri de tuberculoză, inclusiv reactivarea şi debutul tuberculozei la pacienţii care utilizează Humira. Raportările includ cazuri de tuberculoză pulmonară şi extrapulmonară (ca de exemplu forma diseminată).

Înainte de iniţierea tratamentului cu Humira, toţi pacienţii trebuie evaluaţi pentru depistarea tuberculozei active şi inactive (“latente”). Această evaluare trebuie să includă un control medical detaliat al pacienţilor, care să cuprindă antecedente privind tuberculoza sau un posibil contact anterior cu persoane cu tuberculoză activă, precum şi tratament imunosupresor anterior şi/sau prezent. Testele de screening adecvate (de exemplu intradermoreacţia la tuberculină şi radiografia toracică) trebuie efectuate la toţi pacienţii (se pot aplica recomandări locale). Este recomandat ca efectuarea acestor teste şi rezultatele să fie înregistrate pe Cardul de avertizare al pacientului. Se reaminteşte medicilor care prescriu acest medicament, riscul apariţiei rezultatelor fals negative ale intradermoreacţiei la tuberculină, mai ales la pacienţii grav bolnavi sau cu imunitatea compromisă.

Dacă este diagnosticată tuberculoza activă, tratamentul cu Humira nu trebuie iniţiat (vezi pct. 4.3).

În toate situaţiile descrise în continuare, trebuie analizat cu atenţie raportul beneficiu/risc al tratamentului.

Dacă este suspectată tuberculoza latentă, trebuie consultat un medic specialist în tratamentul tuberculozei.

Dacă este diagnosticată tuberculoza latentă, înainte de începerea tratamentului cu Humira trebuie iniţiat un tratament corespunzător pentru tuberculoza latentă, folosind profilaxia antituberculoasă, conform recomandărilor locale.

Utilizarea tratamentului profilactic antituberculos trebuie de asemenea luată în considerare înainte de iniţierea tratamentului cu Humira la pacienţii cu mai mulţi factori de risc sau cu factori de risc semnificativi pentru tuberculoză, chiar dacă testul pentru tuberculoză este negativ, precum şi la pacienţii cu antecedente de tuberculoză latentă sau activă pentru care nu se poate confirma o perioadă corespunzătoare de tratament.

Chiar dacă s-a efectuat tratament profilactic pentru tuberculoză, au apărut cazuri de tuberculoză reactivată la pacienţii trataţi cu Humira. Unii pacienţi care au fost trataţi cu succes pentru tuberculoza activă, au dezvoltat din nou tuberculoză în timpul tratamentului cu Humira.

Pacienţii trebuie sfătuiţi să solicite consult medical dacă în timpul sau după tratamentul cu Humira apar semne/simptome care sugerează infecţia tuberculoasă (de exemplu tuse persistentă, astenie/scădere ponderală, subfebrilitate, apatie).

Alte infecţii oportuniste

Au fost raportate infecţii oportuniste, inclusiv infecţii micotice invazive, la pacienţii care utilizează Humira. Aceste infecţii nu sunt întotdeauna recunoscute la pacienţii care utilizează antagonişti TNF şi acest lucru a dus la întârzieri în administrarea tratamentului adecvat, uneori având ca rezultat decesul.

Trebuie suspectată o infecţie micotică invazivă în cazul pacienţilor care prezintă semne şi simptome cum sunt febră, stare de rău, pierdere în greutate, transpiraţii, tuse, dispnee şi/sau infiltrate pulmonare sau alte boli sistemice severe însoţite sau nu de şoc şi trebuie întrerupt imediat tratamentul cu Humira. La aceşti pacienţi, diagnosticarea şi administrarea unui tratament empiric cu antimicotice trebuie să se facă în urma consultului unui medic cu expertiză în îngrijirea pacienţilor cu infecţii micotice invazive.

Reactivarea hepatitei B

Reactivarea hepatitei B are loc la pacienţii cărora li se administrează antagonişti de TNF, inclusiv Humira şi care sunt purtători cronici ai acestui virus (de exemplu antigen se suprafaţă pozitiv). Unele cazuri au avut o evoluţie letală. Înaintea iniţierii tratamentului cu Humira, pacienţii trebuie testaţi din punct de vedere a prezenţei infecţiei VHB. Pentru pacienţii cu test pozitiv pentru infecţia cu hepatită B, se recomandă consultul unui medic specialist cu experienţă în tratamentul hepatitei B.

Purtătorii VHB care necesită tratament cu Humira trebuie atent monitorizaţi în ceea ce priveşte semnele şi simptomele infecţiei active cu VHB în timpul tratamentului şi câteva luni după terminarea terapiei. Nu sunt disponibile date corespunzătoare privind prevenirea reactivării HVB la pacienţii purtători de VHB care primesc tratament antiviral concomitent cu tratamentul cu antagonişti de TNF. Administrarea Humira trebuie întreruptă la pacienţii la care apare reactivarea hepatitei B şi trebuie iniţiat un tratament eficace antiviral cu tratament de susţinere adecvat.

Evenimente neurologice

Antagoniştii TNF (factor de necroză tumorală), printre care şi Humira, au fost asociaţi în situaţii rare cu debutul sau exacerbarea simptomelor clinice şi/sau a parametrilor radiologici de boală demielinizantă a sistemului nervos central, inclusiv a sclerozei multiple şi nevritei optice şi de boală demielinizantă periferică, inclusiv a sindromului Guillain-Barré. Medicii care prescriu tratamentul cu Humira trebuie să fie prudenţi în cazul pacienţilor cu afecţiuni demielinizante ale sistemului nervos central sau periferic, pre-existente sau cu debut recent; în cazul în care apare oricare dintre aceste afecţiuni trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Humira. Există o asociere cunoscută între uveita intermediară şi bolile demielinizante ale sistemului nervos central. La pacienţii cu uveită intermediară non-infecţioasă, înainte de începerea tratamentului şi, în mod regulat, în timpul tratamentului cu Humira, trebuie efectuată evaluare neurologică pentru a putea detecta bolile demielinizante ale sistemului nervos central pre-existente sau în curs de apariţie.

Reacţii alergice

În timpul studiilor clinice, au fost raportate rar reacţii alergice grave asociate cu utilizarea Humira. În timpul studiilor clinice, reacţiile alergice non-grave asociate tratamentului cu Humira au fost raportate ca fiind mai puţin frecvente. După administrarea Humira, au fost raportate reacţii alergice grave, inclusiv anafilaxie. Dacă apare o reacţie anafilactică sau altă reacţie alergică gravă, administrarea de Humira trebuie întreruptă imediat şi trebuie iniţiat un tratament corespunzător.

Imunosupresie

În cadrul unui studiu în care au fost incluşi 64 pacienţi cu poliartrită reumatoidă care au fost trataţi cu Humira, nu s-au evidenţiat scăderea hipersensibilităţii de tip întârziat, scăderea nivelurilor de

imunoglobuline sau modificarea numărului de celule T, B, NK efectoare, de monocite/macrofage şi de neutrofile.

Afecţiuni maligne şi limfoproliferative

În etapa de control a studiilor clinice privind antagoniştii TNF au fost raportate mai multe cazuri de afecţiuni maligne inclusiv limfom în cazul pacienţilor care au primit antagonişti TNF comparativ cu pacienţii din grupul de control. Totuşi, incidenţa a fost rară. În observaţiile de după punere pe piaţă, s-au raportat cazuri de leucemie la pacienţii trataţi cu antagonişti TNF. Există o creştere a riscului iniţial privind apariţia limfoamelor la pacienţii cu poliartrită reumatoidă cu boală inflamatorie foarte activă şi de lungă durată, care complică estimarea gradului de risc. Pe baza cunoştinţelor actuale, nu poate fi exclus riscul apariţiei limfoamelor, leucemiei şi a altor afecţiuni maligne la pacienţii trataţi cu antagonişti TNF.

După punerea pe piaţă, s-au raportat afecţiuni maligne, unele letale, la copii, adolescenţi şi tineri (cu vârsta de până la 22 ani) trataţi cu antagonişti TNF (tratament iniţiat la vârsta ≤18 ani), inclusiv cu adalimumab. Aproximativ jumătate dintre aceste cazuri au fost limfoame. Celelalte cazuri au reprezentat o varietate de afecţiuni maligne şi au inclus afecţiuni maligne rare, de obicei asociate cu imunosupresia. Nu poate fi exclus riscul apariţiei afecţiunilor maligne la copiii şi adolescenţii trataţi cu antagonişti TNF.

După punerea pe piaţă au fost identificate cazuri rare de limfom hepatosplenic cu celule T la pacienţii trataţi cu adalimumab. Acest tip rar de limfom cu celule T este o afecţiune cu evoluţie gravă şi de obicei este letală. Unele dintre aceste limfoame cu celule T apărute în timpul tratamentului cu Humira s-au întâlnit la pacienţii tineri cărora li se administrează concomitent tratament cu azatioprină sau 6-mercaptopurină utilizate pentru tratamentul afecţiunilor inflamatorii intestinale. Trebuie luat în considerare cu atenţie riscul potenţial în cazul utilizării concomitente a azatioprinei sau a 6-mercaptopurinei cu Humira. Nu poate fi exclus riscul de apariţie a limfomului hepatosplenic cu celule T la pacienţii trataţi cu Humira (vezi pct. 4.8).

Nu au fost derulate studii clinice care să includă pacienţi cu afecţiuni maligne în antecedente sau pacienţi care au continuat tratamentul cu Humira după apariţia de boli maligne în timpul acestui tratament. Astfel, trebuie luate precauţii suplimentare atunci când se ia în considerare iniţierea tratamentului cu Humira la aceşti pacienţi (vezi pct. 4.8).

Înainte de începerea tratamentului cu Humira şi în timpul tratamentului, toţi pacienţii şi mai ales pacienţii cu antecedente medicale de tratament imunosupresor intens sau pacienţii cu psoriazis care au urmat un tratament PUVA, trebuie examinaţi pentru depistarea unui eventual cancer cutanat de tip non-melanom. S-au raportat, de asemenea, cazuri de melanom şi carcinom cu celule Merkel la pacienţii care au utilizat un tratament cu medicamente anti-TNF, inclusiv adalimumab (vezi pct. 4.8).

Într-un studiu clinic de tatonare evaluând utilizarea altui medicament anti-TNF, infliximab, au fost raportate la pacienţii trataţi cu infliximab comparativ cu un grup control, cazuri de boli pulmonare obstructive cronice (BPOC) moderate până la severe, mai multe cazuri de afecţiuni maligne, mai ales la nivelul plămânului, capului sau gâtului. Toţi pacienţii aveau un istoric de fumat intens. De aceea, trebuie avută grijă atunci când se utilizează antagonişti TNF la pacienţii BPOC precum şi la pacienţii cu risc crescut pentru afecţiunile maligne cauzate de fumatul intens.

Din datele actuale, nu se cunoaşte dacă tratamentul cu adalimumab influenţează riscul de apariţie a displaziei sau a cancerului de colon. Toţi pacienţii cu colită ulcerativă care au un risc crescut pentru displazie sau carcinom de colon (de exemplu, pacienţi cu colită ulcerativă prezentă de un timp îndelungat sau colangită sclerozantă primară), sau care au avut anterior un istoric de displazie sau carcinom de colon, trebuie testaţi pentru displazie la intervale regulate de timp înainte de tratament şi pe durata bolii. Această evaluare trebuie să includă colonoscopie şi biopsie conform recomandărilor locale.

Reacţii hematologice

Au fost raportate cazuri rare de pancitopenie, inclusiv anemie aplastică în cazul tratamentului cu antagonişti de TNF. În cazul folosirii Humira au fost raportate reacţii adverse la nivelul sistemului hematologic, inclusiv citopenie semnificativă clinic (de exemplu trombocitopenie, leucopenie). Toţi pacienţii care primesc Humira trebuie atenţionaţi să solicite imediat consult medical dacă apar semne şi simptome care sugerează tulburări hematologice (de exemplu febră persistentă, echimoze, sângerare, paloare). Întreruperea tratamentului cu Humira trebuie luat în considerare în cazul pacienţilor care au tulburări hematologice semnificative.

Vaccinări

Într-un studiu la 226 subiecţi adulţi cu poliartrită reumatoidă care au fost trataţi cu adalimumab sau cu placebo, au fost observate răspunsuri similare la vaccinul pneumococic standard valent-23 şi la vaccinul trivalent gripal. Nu sunt date disponibile privind transmiterea secundară a infecţiei de către vaccinurile cu virus viu la pacienţii care primesc Humira.

Se recomandă ca pacienţii copii şi adolescenţi, dacă este posibil, să fie aduşi la zi cu imunizările, în concordanţă cu recomandările actuale privind imunizarea, înainte de începerea tratamentului cu Humira.

Pacienţii trataţi cu Humira pot primi vaccinările curente, cu excepţia vaccinurilor cu virus viu. La sugarii care au fost expuşi in utero la adalimumab, nu este recomandată administrarea de vaccinuri cu virus viu (de exemplu vaccinul BCG) timp de 5 luni de la ultima doză de adalimumab administrată mamei în timpul sarcinii.

Insuficienţă cardiacă congestivă

Într-un studiu clinic utilizând alt antagonist TNF, a fost observată agravarea insuficienţei cardiace congestive şi creşterea mortalităţii determinate de insuficienţa cardiacă congestivă. Au fost raportate, de asemenea, cazuri de agravare a insuficienţei cardiace congestive la pacienţii care au primit tratament cu Humira. Humira trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă uşoară (clasa I/II NYHA). Humira este contraindicat în cazul insuficienţei cardiace moderate până la severe (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu Humira trebuie întrerupt la pacienţii la care apar simptome noi de insuficienţă cardiacă congestivă sau se agravează cele pre-existente.

Reacţii autoimune

Tratamentul cu Humira poate determina formarea de anticorpi autoimuni. Impactul tratamentului pe termen lung cu Humira privind dezvoltarea bolilor autoimune nu este cunoscut. Nu trebuie continuat tratamentul cu Humira dacă la pacient apar semne sugestive pentru sindromul asemănător lupusului ca urmare a tratamentului cu Humira şi este pozitiv pentru anticorpii anti ADN dublu spiralat (vezi pct. 4.8).

Administrarea simultană de MARMB-uri biologice sau antagonişti TNF

În cadrul studiilor clinice în care s-au folosit simultan anakinra şi un alt antagonist TNF, etanercept, au fost raportate infecţii grave fără evidenţierea unor beneficii clinice suplimentare comparativ cu administrarea de etanercept în monoterapie. Din cauza tipului de reacţii adverse întâlnite în cazul administrării terapiei simultane de etanercept şi anakinra, toxicitate similară poate rezulta, de asemenea şi în cazul administrării concomitente de anakinra şi un alt antagonist de TNF. De aceea, nu este recomandată asocierea de adalimumab şi anakinra (vezi pct. 4.5).

Nu este recomandată administrarea simultană a adalimumabului cu alte MARMB-uri (de exemplu anakinra şi abatacept) sau alţi antagonişti TNF, din cauza creşterii riscului de apariţie a infecţiilor, inclusiv a infecţiilor grave şi a altor potenţiale interacţiuni farmacologice. (Vezi pct. 4.5).

Chirurgie

Există experienţă limitată cu privire la siguranţa procedurilor chirurgicale la pacienţii trataţi cu Humira. Dacă se intenţionează să se efectueze o intervenţie chirurgicală, trebuie luat în considerare timpul de înjumătăţire lung al adalimumab. În cazul în care un pacient necesită intervenţie chirurgicală în timpul tratamentului cu Humira, trebuie monitorizat atent în vederea depistării infecţiilor şi trebuie luate măsuri corespunzătoare. Există experienţă limitată privind siguranţa la pacienţii la care se efectuează artroplastie şi sunt în tratament cu Humira.

Ocluzie intestinală

Eşecul tratamentului bolii Crohn poate indica prezenţa unei stricturi fibroase fixe care necesită tratament chirurgical. Datele disponibile până acum arată că tratamentul cu Humira nu agravează sau nu determină apariţia stricturilor.

Vârstnici

La pacienţii cu vârsta peste 65 ani trataţi cu Humira, frecvenţa infecţiilor severe a fost mai mare (3,7 %) decât la pacienţii cu vârsta sub 65 ani (1,5%). Unele dintre cazuri au avut evoluţie letală. Este necesară atenţie deosebită în ceea ce priveşte riscul de infecţie atunci când se tratează vârstnici.

Copii şi adolescenţi

Vezi pct. Vaccinări de mai sus.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Humira a fost studiat la pacienţi cu poliartrită reumatoidă, artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară şi artrită psoriazică cărora li se administra Humira în monoterapie, cât şi la pacienţi care luau concomitent metotrexat. Formarea de anticorpi a fost mai scăzută atunci când Humira a fost administrată împreună cu metotrexat, comparativ cu utilizarea Humira în monoterapie. Administrarea Humira fără metotrexat a determinat creşterea formării de anticorpi, creşterea clearance-ului şi reducerea eficacităţii adalimumab (vezi pct. 5.1).

Administrarea simultană de Humira cu anakinra nu este recomandată (vezi pct. 4.4 “Administrarea simultană de MMBAR biologice sau antagonişti TNF”).

Administrarea simultană de Humira cu abatacept nu este recomandată (vezi pct. 4.4 “Administrarea simultană de MMBAR biologice sau antagonişti TNF”).

4.6 Fertilitate, sarcină şi alăptare

Femei cu potenţial fertil

Femeile cu potenţial fertil trebuie să ia în considerare utilizarea mijloacelor contraceptive adecvate pentru a preveni apariţia sarcinii şi să continue utilizarea acestora pe o perioadă de cel puţin cinci luni de la întreruperea tratamentului cu Humira.

Sarcină

Un număr mare (aproximativ 2100) de cazuri colectate prospectiv, cu rezultate cunoscute, de sarcini la gravide expuse la adalimumab finalizate cu naşterea unui făt viu, inclusiv mai mult de 1500 de sarcini la gravide expuse în primul trimestru, nu a indicat o creştere a ratei de apariţie a malformaţiilor la nou-născut.

Într-un registru de cohortă prospectiv, au fost înscrise 257 de gravide cu poliartrită reumatoidă (PR) sau boală Crohn (BC) tratate cu adalimumab cel puţin în perioada primului trimestru şi 120 de femei cu PR sau BC care nu au fost tratate cu adalimumab. Obiectivul primar a fost prevalenţa

malformațiilor congenitale majore la naștere. Procentul sarcinilor care s-au finalizat cu cel puțin un copil născut viu cu o malformație congenitală majoră la naștere a fost de 6/69 (8,7%) la femeile cu PR tratate cu adalimumab și de 5/74 (6,8%) la femeile cu PR netratate cu adalimumab (1,31 valoarea riscului relativ [RR] neajustată, 95% IÎ 0,38-4,52) și 16/152 (10,5%) la femeile cu BC tratate cu adalimumab și 3/32 (9,4%) la femeile cu BC netratate cu adalimumab (1,14 valoarea riscului relativ [RR] neajustată, 95% IÎ 0,31-4,16). Valoarea RR ajustată (calculând diferențele față de momentul inițial) a fost de 1,10 (95% IÎ 0,45-2,73) pentru ambele afecțiuni PR și BC. Pentru obiectivele secundare, avorturi spontane, malformații congenitale minore la naștere, naștere prematură, greutate la naștere și infecții grave sau oportuniste, nu au existat diferențe clare între gravidele tratate cu adalimumab și cele netratate și nu s-au raportat cazuri de nou-născuți morți la naștere sau cancere. Interpretarea datelor poate fi influențată de limitările metodologice ale registrului, inclusiv dimensiunea mică a eșantionului și modelul non-randomizat.

Într-un studiu privind toxicitatea asupra dezvoltării, efectuat la maimuţe, nu au existat semne de toxicitate maternă, de embriotoxicitate sau de teratogeneză. Nu sunt disponibile date preclinice despre toxicitatea postnatală a adalimumab (vezi pct. 5.3).

Administrarea de adalimumab în timpul sarcinii poate afecta răspunsul imun normal al nou-născutului din cauza acţiunii medicamentului de inhibare a TNFα. În timpul sarcinii, adalimumab se poate utiliza numai dacă este absolut necesar.

Adalimumab poate traversa bariera placentară şi este prezent în serul nou născuţilor femeilor care au utilizat adalimumab în timpul sarcinii. În consecinţă, aceşti sugari pot prezenta un risc crescut de infecţii. La sugarii care au fost expuşi in utero la adalimumab, nu se recomandă administrarea de vaccinuri vii (de exemplu vaccinul BCG) timp de 5 luni de la ultima doză de adalimumab administrată mamei în timpul sarcinii.

Alăptare

Informații limitate din literatura publicată indică faptul că adalimumab este excretat în laptele matern în concentrații foarte mici, cu prezența adalimumab în laptele uman la concentrații de 0,1% până la 1% din concentrația prezentă în serul matern. Adminsitrate pe cale orală, proteinele imunoglobulinei G sunt supuse proteolizei intestinale și au o biodisponibilitate redusă. Nu sunt anticipate efecte asupra nou-născuților/copiilor alăptați. În consecință, Humira poate fi utilizat în timpul alăptării.

Fertilitate

Nu sunt disponibile date preclinice privind fertilitatea.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Humira poate influenţa în mică măsură capacitatea de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje. După administrarea de Humira pot să apară vertij şi tulburări de vedere (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă

Humira a fost studiat la 9506 pacienţi în cadrul unor studii clinice pivot placebo-controlate şi deschise o perioadă de până la 60 luni sau peste. Aceste studii au inclus pacienţi cu poliartrită reumatoidă de lungă durată sau cu instalare recentă, artrită reumatoidă juvenilă idiopatică (artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară şi artrită asociată entezitei), precum şi pacienţi cu spondiloartrită axială (spondilită anchilozantă şi spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante), artrită psoriazică, boală Crohn, colită ulcerativă, psoriazis, hidradenită supurativă şi uveită. În studii controlate pivot au fost implicaţi 6089 pacienţi care au primit Humira şi 3801 pacienţi care au primit placebo sau un comparator activ în perioada de control.

Procentul pacienţilor care au întrerupt tratamentul datorită evenimentelor adverse în perioada controlată dublu-orb din cadrul studiilor pivot a fost de 5,9% pentru pacienţii care au primit Humira şi 5,4% pentru grupul de control.

Cele mai frecvente reacţii adverse raportate sunt infecţiile (cum sunt rinofaringită, infecţii ale tractului respirator superior şi sinuzită), reacţii la locul de injecţie (eritem, prurit, hemoragie, durere sau edem) cefalee şi durere musculoscheletică.

S-au raportat reacţii adverse grave la Humira. Antagonişti TNF, cum este Humira, afectează sistemul imunitar şi utilizarea lor poate să afecteze apărarea organismului împotriva infecţiilor şi a cancerului. S-au raportat de asemenea la Humira, infecţii letale şi ameninţătoare de viaţă (inclusiv sepsis, infecţii oportuniste şi TB), reactivarea hepatitei B (HVB) şi variate malignităţi (inclusiv leucemie, limfom şi limfom hepatosplenic cu celule T (LHSCT)).

S-au raportat de asemenea reacţii grave hematologice, neurologice şi autoimune. Acestea includ cazuri rare de pancitopenie, anemie aplastică, evenimente de demielinizare centrală şi periferică şi cazuri de lupus eritematos sistemic, manifestări asociate lupusului şi sindrom Stevens-Johnson.

Copii şi adolescenţi

În general, evenimentele adverse la copiii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară au fost asemănătoare, ca frecvenţă şi tip, cu cele întâlnite la adulţi.

Lista în format tabelar a reacţiilor adverse

Următoarea listă cu reacţii adverse are la bază experienţa din studiile clinice şi de după punerea pe piaţă şi este prezentată în funcţie de sistemele şi organele afectate, precum şi de frecvenţă în Tabelul 7: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100), rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000) şi cu frecvenţă necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărui grup privind frecvenţa, efectele adverse sunt menţionate în ordinea descrescândă a gravităţii. Au fost incluse şi reacţiile adverse cu frecvenţa cea mai mare observate în timpul utilizării medicamentului pentru diferite indicaţii. În coloana „Clasificare pe aparate, sisteme şi organe” apare un asterisc (*) dacă se găsesc informaţii suplimentare şi în capitolele 4.3, 4.4 şi 4.8.

Tabelul 7
Reacţii adverse

Clasificare pe aparate, sisteme şi organe	**Frecvenţă**	**Reacţie adversă**
Infecţii şi infestări*	Foarte frecvente	Infecţii ale tractului respirator (inclusiv infecţii ale tractului respirator inferior şi superior, pneumonie, sinuzită, faringită, rinofaringită şi pneumonie cu virusul herpetic)
	Frecvente	Infecţii generalizate (inclusiv sepsis, candidoză şi gripă), infecţii intestinale (inclusiv gastroenterită virală), infecţii cutanate şi ale ţesuturilor moi (inclusiv paronichie, celulită, impetigo, fasciită necrozantă şi herpes zoster), infecţii ale urechii, infecţii ale cavităţii bucale (inclusiv herpes simplex, herpes bucal şi infecţii dentare), infecţii ale tractului genital (inclusiv vulvovaginită micotică), infecţii ale tractului urinar (inclusiv

		pielonefrită), infecţii micotice, infecţii articulare
	Mai puţin frecvente	Infecţii neurologice (inclusiv meningită virală), infecţii oportuniste şi tuberculoză (inclusiv coccidioidomicoză, histoplasmoză şi infecţii cu micobacterium avium complex), infecţii bacteriene, infecţii oculare, diverticulită[1)]
Tumori maligne, benigne şi nespecificate (inclusiv chisturi şi polipi)*	Frecvente	Cancer cutanat cu excepţia melanomului (inclusiv carcinom cu celule bazale şi carcinom cu celule scuamoase), tumori benigne
	Mai puţin frecvente	Limfom**, tumori maligne solide ale organelor (inclusiv cancer de sân, cancer pulmonar şi cancer tiroidian), melanom**
	Rare	Leucemie[1)]
	Necunoscută	Limfom hepatosplenic cu celule T[1)] carcinom cu celule Merkel (carcinom neuroendocrin cutanat) [1)], Sarcom Kaposi
Tulburări hematologice şi limfatice*	Foarte frecvente	Leucopenie, (inclusiv neutropenie şi agranulocitoză), anemie
	Frecvente	Leucocitoză, trombocitopenie
	Mai puţin frecvente	Purpură trombocitopenică idiopatică
	Rare	Pancitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar*	Frecvente	Hipersensibilitate, alergii (inclusiv alergie sezonieră)
	Mai puţin frecvente	Sarcoidoză[1)], vasculită
	Rare	Anafilaxie[1)]

Tulburări metabolice şi de nutriţie	Foarte frecvente	Creşterea lipidelor serice,
	Frecvente	Hipopotasemie, creşterea acidului uric, modificări ale concentraţiei serice a sodiului, hipocalcemie, hiperglicemie, hipofosfatemie, deshidratare
Tulburări psihice	Frecvente	Alterarea dispoziţiei (inclusiv depresie), anxietate, insomnie
Tulburări ale sistemului nervos*	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Parestezie (inclusiv hipoestezie), migrenă, compresie radiculară
	Mai puţin frecvente	Accident cerebrovascular[1)], tremor, neuropatie
	Rare	Scleroză multiplă, tulburări de demielinizare (de exemplu nevrită optică, sindrom Guillain-Barré) [1)]
Tulburări oculare	Frecvente	Tulburări de vedere, conjunctivită, blefarită, inflamaţii ale ochiului
	Mai puţin frecvente	Diplopie
Tulburări acustice şi vestibulare	Frecvente	Vertij
	Mai puţin frecvente	Surditate, tinitus
Tulburări cardiace*	Frecvente	Tahicardie
	Mai puţin frecvente	Infarct miocardic[1)], aritmie, insuficienţă cardiacă congestivă
	Rare	Stop cardiac
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipertensiune arterială, hiperemie facială, hematom
	Mai puţin frecvente	Anevrism aortic, obstrucţii arteriale, tromboflebită

Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale*	Frecvente	Astm bronşic, dispnee, tuse
	Mai puţin frecvente	Embolism pulmonar[1)], pneumonie interstiţială, bronhopneumonie cronică obstructivă, pneumopatie, revărsat pleural[1)]
	Rare	Fibroză pulmonară[1)]
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Dureri abdominale, greaţă şi vărsături
	Frecvente	Hemoragie gastro-intestinală, dispepsie, boală de reflux gastroesofagian, sindrom sicca
	Mai puţin frecvente	Pancreatită, disfagie, edem facial
	Rare	Perforaţie intestinală[1)]
Tulburări hepatobiliare*	Foarte frecvente	Creşterea enzimelor hepatice serice
	Mai puţin frecvente	Colecistită şi colelitiază, steatoză hepatică, creşterea bilirubinei serice
	Rare	Hepatită, reactivare a hepatitei B[1)], hepatită autoimună[1)]
	Necunoscută	Insuficienţă hepatică[1)]
Tulburări cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupţie cutanată (inclusiv erupţie cutanată exfoliativă)
	Frecvente	Apariţia de leziuni noi sau agravarea psoriazisului (inclusiv psoriazis pustulos palmoplantar) [1)], urticarie, vânătăi (inclusiv purpură), dermatită (inclusiv eczemă), onicoclazie, hiperhidroză, alopecie[1)], prurit

	Mai puţin frecvente	Transpiraţii nocturne, răni
	Rare	Eritem polimorf[1)], sindrom Stevens Johnson[1)], edem angioneurotic[1)], vasculită cutanată[1)] reacția cutanată de tip lichenoid[1)]
	Cu frecvenţă necunoscută	Agravare a simptomelor dermatomiozitei[1)]
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Dureri musculo-scheletice
	Frecvente	Spasme musculare (inclusiv creşterea creatin fosfochinazei serice)
	Mai puţin frecvente	Rabdomioliză, lupus eritematos sistemic
	Rare	Sindrom asemănător lupusului[1)]
Tulburări renale şi ale căilor urinare	Frecvente	Insuficienţă renală, hematurie
	Mai puţin frecvente	Nicturie
Tulburări ale aparatului genital şi sânului	Mai puţin frecvente	Tulburări de erecţie
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare*	Foarte frecvente	Reacţie la locul injectării (inclusiv eritem la locul injectării)
	Frecvente	Dureri la nivelul toracelui, edem, febră[1)]
	Mai puţin frecvente	Inflamaţie
Investigaţii diagnostice*	Frecvente	Tulburări ale coagulării şi ale sângerării (inclusiv prelungirea timpului de tromboplastină parţială activată), test pozitiv pentru autoanticorpi (inclusiv anticorpi anti ADN dublu catenar), creşterea lactat dehidrogenazei serice
	Cu frecvență necunoscută	Creștere în greutate[2)]
Leziuni, intoxicaţii şi complicaţii legate de procedură	Frecvente	Tulburări ale vindecării

* informaţii suplimentare se găsesc şi în capitolele 4.3, 4.4 şi 4.8.
** inclusiv studii deschise extinse
[1)] inclusiv datele din raportările spontane
[2)] În cazul administrării de adalimumab pentru indicațiile aprobate la adulți, modificarea greutății corporale medii în raport cu valorile inițiale a variat între 0,3 kg și 1,0 kg, comparativ cu (minus) -0,4

kg - 0,4 kg pentru placebo, pe o perioadă de tratament de 4-6 luni. De asemenea, a fost observată o creștere în greutate de 5-6 kg în studiile de extensie de lungă durată, cu expuneri medii de aproximativ 1-2 ani, fără grup de control, în special la pacienții cu boala Crohn și colită ulcerativă. Mecanismul acestui efect nu a fost elucidat, însă poate fi asociat cu efectul antiinflamator al adalimumabului.

Hidradenită supurativă

Profilul de siguranţă pentru pacienţii cu HS cu tratament săptămânal cu Humira a fost în concordanţă cu profilul de siguranţă cunoscut al Humira.

Uveită

Profilul de siguranţă pentru pacienţii cu uveită trataţi cu Humira o dată la două săptămâni a fost în concordanţă cu profilul de siguranţă cunoscut al Humira.

Descrierea reacţiilor adverse selectate

Reacţii la locul injectării

În studiile clinice pivot placebo controlate la copii, adolescenţi şi adulţi, 12,9% dintre pacienţii trataţi cu Humira au prezentat reacţii la locul injectării (eritem şi/sau prurit, hemoragie, durere sau tumefacţie), comparativ cu 7,2% din pacienţi cărora li s-a administrat placebo sau comparator activ. În general, reacţiile la locul injecţiei nu au necesitat întreruperea administrării medicamentului.

Infecţii

În studiile clinice pivot controlate la copii, adolescenţi şi adulţi, rata infecţiilor a fost de 1,51 per an-pacient de tratament la pacienţii trataţi cu Humira şi de 1,46 per an-pacient de tratament la pacienţii trataţi cu placebo şi comparator activ. Infecţiile au fost reprezentate în primul rând de infecţii ale rinofaringelui, infecţii ale tractului respirator superior şi sinuzită. Majoritatea pacienţilor au continuat tratamentul cu Humira după vindecarea infecţiilor.

Incidenţa infecţiilor grave a fost de 0,04 per an-pacient în cazul pacienţilor trataţi cu Humira şi de 0,03 per an-pacient de tratament în cazul pacienţilor trataţi cu placebo şi comparator activ.

În studiile clinice controlate şi deschise la copii, adolescenţi şi adulţi în care s-a folosit Humira, au fost raportate infecţii grave (inclusiv infecţii letale, care au apărut rar), incluzând tuberculoza (inclusiv tuberculoză miliară şi localizări extra-pulmonare) şi infecţii oportuniste invazive (de exemplu histoplasmoză diseminată sau extrapulmonară, blastomicoză, coccidioidomicoză, pneumocistoză, candidoză, aspergiloză şi listerioză). Cele mai multe cazuri de tuberculoză au apărut în primele opt luni după începerea tratamentului şi poate reflecta recrudescenţa unei boli latente.

Afecţiuni maligne şi limfoproliferative

Nu s-a observat nicio afecţiune malignă în timpul studiilor clinice cu Humira la 249 pacienţi copii și adolescenți cu artrită reumatoidă juvenilă idiopatică (artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară şi artrită asociată entezitei) cu o expunere de 655,6 ani-pacienţi. În plus, în studiile cu Humira la pacienţi copii și adolescenți cu boală Crohn, nu s-a observat nicio afecţiune malignă la 192 pacienţi copii și adolescenți cu o expunere de 498,1 ani-pacienţi. Într-un studiu cu Humira la pacienţi copii și adolescenți cu psoriazis cronic în plăci nu s-a observat nicio afecţiune malignă la cei 77 pacienți copii și adolescenți cu o expunere de 80,0 ani-pacienți. Nu s-a observat nicio afecțiune malignă la 93 de pacienți copii și adolescenți cu o expunere de 65,3 ani-pacient în timpul unui studiu clinic cu Humira la pacienți copii și adolescenți cu colită ulcerativă. În timpul unui studiu cu Humira la pacienți pediatrici cu uveită, la un număr de 60 pacienți pediatrici cu o expunere de 58,4 ani-pacienți nu s-a constatat nicio afecțiune malignă.

Pe parcursul etapelor controlate din studiile pivot la adulţi cu Humira la pacienţii cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, cu spondilită anchilozantă, spondiloartrită axială fără

dovadă radiologică a spondilitei anchilozante, artrită psoriazică, psoriazis, hidradenită supurativă, boală Crohn, colită ulcerativă cu o durată de cel puţin 12 săptămâni şi uveită, s-au observat afecţiunile maligne altele decât limfomul şi cancerul cutanat de tip non-melanom în proporţie de 6,8 (4,4-10,5) per 1000 ani–pacienţi dintre 5291 pacienţi trataţi cu Humira (interval de siguranţă 95%), *versus* o proporţie de 6,3 (3,4-11,8) per 1000 ani-pacienţi dintre 3444 pacienţi din grupul control (durata medie de tratament a fost de 4,0 luni pentru Humira şi 3,8 luni pentru pacienţii grupului control). Proporţia de cancer cutanat de tip non-melanom a fost de 8,8 (6,0-13,0) per 1000 de ani-pacienţi dintre pacienţii trataţi cu Humira (interval de siguranţă 95%) şi de 3,2 (1,3-7,6) per 1000 ani-pacienţi dintre pacienţii grupului control. Dintre aceste cancere cutanate, carcinoamele cu celule scuamoase au avut o proporţie de 2,7 (1,4-5,4) per 1000 ani-pacienţi dintre pacienţii trataţi cu Humira (interval de siguranţă 95%) şi 0,6 (0,1-4,5) per 1000 ani–pacienţi dintre pacienţii grupului control. Procentul limfoamelor (interval de siguranţă 95%) a fost de 0,7 (0,2-2,7) per 1000 ani-pacienţi dintre pacienţii trataţi cu Humira şi de 0,6 (0,1-4,5) per 1000 ani–pacienţi dintre pacienţii grupului control.

Combinând etapele controlate ale acestor studii şi studiile de tip extins, deschise, în desfăşurare şi finalizate cu o durată medie de aproximativ 3,3 ani, incluzând 6427 pacienţi şi peste 26439 ani-pacienţi de tratament, s-a observat o rată de apariţie a afecţiunilor maligne, altele decât limfom şi cancerul cutanat de tip non-melanom, de aproximativ 8,5 per 1000 ani-pacienţi. Rata de apariţie a cancerului cutanat de tip non-melanom este de aproximativ 9,6 per 1000 ani-pacienţi şi rata de apariţie a limfomului de aproximativ 1,3 per 1000 ani-pacienţi.

În experienţa de după punerea pe piaţă, începând cu ianuarie 2003 până în decembrie 2010, mai ales la pacienţii cu poliartrită reumatoidă, a fost raportată spontan o rată a afecţiunilor maligne de aproximativ 2,7 per 1000 ani tratament-pacienţi. Rata raportată spontan pentru cancerul cutanat de tip non-melanom şi cea pentru limfom au fost de aproximativ 0,2 şi respectiv 0,3 per 1000 ani tratament-pacienţi (vezi pct. 4.4).

După punerea pe piaţă au fost raportate cazuri rare de limfom hepatosplenic cu celule T la pacienţii trataţi cu adalimumab (vezi pct. 4.4).

Autoanticorpi

În cadrul studiilor I-V, pacienţilor li s-au prelevat probe de ser pentru testare repetată în vederea depistării autoanticorpilor pentru poliartrita reumatoidă. În cadrul acestor studii, la 11,9% din pacienţii trataţi cu Humira şi la 8,1% din pacienţii care au primit placebo şi comparator activ, care iniţial au avut titrul negativ pentru anticorpii anti-nucleari, s-au semnalat titruri pozitive în Săptămâna 24. Doi pacienţi din cei 3441 trataţi cu Humira în toate studiile clinice privind poliartrita reumatoidă şi artrita psoriazică au manifestat semne clinice care sugerau un sindrom recent instalat similar lupusului. Starea pacienţilor s-a ameliorat în urma întreruperii tratamentului. Nici un pacient nu a prezentat nefrită lupică sau simptome care să reflecte afectarea sistemului nervos central.

Tulburări hepato-biliare

În studiile controlate de Fază 3 cu Humira, la pacienţi cu poliartrita reumatoidă şi cu artrită psoriazică, cu o durată a perioadei de control variind între 4 şi 104 săptămâni, creşterea ALT ≥ 3 x LSN s-a întâlnit la 3,7% dintre pacienţii trataţi cu Humira şi 1,6% la pacienţii din grupul control.

În studiile controlate de Fază 3 cu Humira efectuate la pacienţi cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară cu vârsta de la 4 ani la 17 ani şi la pacienţi cu artrită asociată entezitei cu vârsta de la 6 ani la 17 ani, creşterea ALT ≥ 3 x LSN s-a întâlnit la 6,1% dintre pacienţii trataţi cu Humira şi 1,3% la pacienţii din grupul de control. Cele mai multe creşteri ale ALT au avut loc atunci când s-a utilizat concomitent metotrexat. Nicio creştere a ALT ≥ 3 x LSN nu a avut loc în studiul de Fază 3 cu Humira la pacienţii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară care aveau vârsta de 2 ani până la <4 ani.

În studiile controlate de Fază 3 cu Humira, la pacienţi cu boală Crohn şi colită ulcerativă, cu o durată a perioadei de control variind între 4 la 52 săptămâni, creşterea ALT ≥ 3 x LSN s-a întâlnit la 0,9% dintre pacienţii trataţi cu Humira şi 0,9% la pacienţii din grupul control.

În studiile controlate de Fază 3 cu Humira, efectuate la pacienţi copii cu boală Crohn, studii care au evaluat eficacitatea şi siguranţa a două scheme de tratament de întreţinere ajustate în funcţie de greutate care au urmat tratamentului de inducţie ajustat în funcţie de greutate, pe o perioadă de până la 52 săptămâni, s-a observat creşterea ALT≥ 3 x LNS la 2,6% (5/192) dintre toţi pacienţii din care 4 au primit concomitent imunosupresoare la iniţierea tratamentului.

În studiile controlate de Fază 3 cu Humira efectuate la pacienţi cu psoriazis în plăci, cu o durată a perioadei de control variind între 12 şi 24 săptămâni, creşterea ALT ≥ 3 x LSN s-a întâlnit la 1,8% dintre pacienţii trataţi cu Humira şi la 1,8% dintre pacienţii din grupul de control.

Nicio creştere a ALT ≥ 3 x LSN nu a avut loc în studiul de Fază 3 cu Humira la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis în plăci.

În studiile controlate cu Humira (doze iniţiale de 160 mg în Săptămâna 0 şi 80 mg în Săptămâna 2, urmate de 40 mg o dată la două săptămâni din Săptămâna 4), la pacienţi cu hidradenită supurativă cu o durată a perioadei de control variind între 12 şi 16 săptămâni, creşterea ALT ≥ 3 x LSN s-a întâlnit la 0,3% dintre pacienţii trataţi cu Humira şi la 0,6% dintre pacienţii din grupul control.

În studiile controlate cu Humira cu durată de până la 80 săptămâni (doze iniţiale de 80 mg în săptămâna 0, urmate de 40 mg la două săptămâni începând cu săptămâna 1) la pacienții adulți cu uveită trataţi cu Humira expunerea mediană a fost de 166,5 zile şi respectiv de 105,0 zile la pacienţii din grupul control, iar creşterea ALT ≥ 3 x LSN s-a întâlnit la 2,4% dintre pacienţii trataţi cu Humira şi la 2,4% dintre pacienţii din grupul control.

În studiul controlat de Fază 3 cu Humira, la pacienți copii și adolescenți cu colită ulcerativă (N=93), care a evaluat eficacitatea și siguranța unei doze de întreținere de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni (N=31) și ale unei doze de întreținere de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în fiecare săptămână (N=32), după administrarea dozei de inducție, stabilite în funcție de greutatea corporală, de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 (N=63) sau a unei doze de inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0, placebo în Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 (N=30), s-a observat creșterea ALT ≥ 3 X LSN la 1,1% (1/93) dintre pacienți.

În studiile clinice pentru toate indicaţiile, pacienţii cu valori crescute ale ALT au fost asimptomatici şi, în cele mai multe cazuri, acestea au fost tranzitorii şi au dispărut pe parcursul continuării tratamentului. Cu toate acestea, după punerea pe piaţă a medicamentului, la pacienţii care au primit adalimumab s-au raportat, de asemenea, cazuri de insuficienţă hepatică, precum şi afecţiuni hepatice mai puţin severe, care pot preceda insuficienţa hepatică, cum ar fi hepatita, inclusiv hepatita autoimună.

Tratament concomitent cu azatioprină/6-mercaptopurină

În studiile clinice privind boala Crohn la adulţi, s-a observat o incidenţă mai mare a reacţiilor adverse legate de malignitate şi de infecţii grave atunci când se utilizează concomitent Humira şi azatioprină/6-mercaptopurină în comparaţie cu utilizarea Humira în monoterapie.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate
Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa 5.

4.9 Supradozaj

În studiile clinice nu a fost observată o toxicitate care să determine limitarea dozei. Cea mai mare doză evaluată a fost multiplul de 10 mg/kg a dozei de adalimumab administrat intravenos, doză mai mare de aproximativ 15 ori faţă de doza recomandată.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupă farmacoterapeutică: Imunosupresoare, inhibitori ai factorului de necroză tumorală alfa (TNF-α)
Cod ATC: L04AB04

Mecanism de acţiune

Adalimumab se leagă specific de TNF şi neutralizează funcţia biologică a TNF blocând interacţiunea acestuia cu receptorii TNF p55 şi p75 de pe suprafaţa celulei.

De asemenea, adalimumab modulează reacţiile biologice induse sau reglate de TNF, inclusiv modificările nivelurilor moleculelor de aderenţă răspunzătoare de migrarea leucocitelor (ELAM-1, VCAM-1 şi ICAM-1 cu un CI_{50} de 0,1–0,2 nM).

Efecte farmacodinamice

La pacienţii cu poliartrită reumatoidă, după tratamentul cu Humira, a fost constatată o scădere rapidă a nivelurilor reactanţilor de fază acută a inflamaţiei (proteina C reactivă (CRP) şi viteza de sedimentare a hematiilor (VSH)) şi a citokinelor plasmatice (IL-6), comparativ cu nivelurile iniţiale. Concentraţiile serice ale metaloproteinazelor matriceale (MMP-1 şi MMP-3) care determină remodelarea ţesuturilor răspunzătoare de distrugerea cartilajului au fost, de asemenea, scăzute după administrarea de Humira. Pacienţii trataţi cu Humira au manifestat, de obicei, o ameliorare a semnelor hematologice ale inflamaţiei cronice.

La pacienţii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară, boală Crohn, colită ulcerativă şi hidradenită supurativă s-a observat o scădere rapidă a valorilor PCR după tratamentul cu Humira. La pacienţii cu boală Crohn, a fost observată o scădere a numărului de celule care exprimă markerii inflamaţiei la nivelul colonului, inclusiv o scădere semnificativă a exprimării TNFα. La pacienţii trataţi cu adalimumab, studiile endoscopice pe mucoasa intestinală au pus în evidenţă dovezi ale vindecării mucoasei.

Eficacitate şi siguranţă clinică

Poliartrită reumatoidă

Administrarea Humira a fost evaluată la peste 3000 pacienţi în toate studiile clinice efectuate pentru poliartrita reumatoidă. Eficacitatea şi siguranţa Humira în tratamentul poliartritei reumatoide au fost evaluate în cadrul a cinci studii clinice randomizate, dublu-orb, bine controlate. Unii pacienţi au fost trataţi o perioadă de până la 120 luni. Durerea la locul de administrare a injecţiei de Humira 40 mg/0,4 ml a fost evaluată în două studii clinice randomizate, cu control activ, mono-orb, cu două perioade.

În Studiul PR I au fost evaluaţi 271 pacienţi, cu vârsta ≥ 18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, la care tratamentul cu cel puţin un medicament antireumatic modificator de boală nu a dat rezultate şi la care administrarea de metotrexat în doze săptămânale de 12,5 până la 25 mg
(10 mg dacă manifestau intoleranţă la metotrexat) nu a fost suficient de eficace şi la care doza de metotrexat a rămas constantă la 10 până la 25 mg săptămânal. Au fost administrate doze de 20, 40 sau 80 mg Humira sau placebo, din două în două săptămâni, timp de 24 săptămâni.

În Studiul PR II au fost evaluaţi 544 pacienţi, cu vârsta ≥18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, la care tratamentul cu cel puţin un medicament antireumatic modificator de boală nu a dat rezultate. Doze de 20 sau 40 mg Humira subcutanat au fost administrate fie din două în două săptămâni, cu administrare de placebo în săptămânile alternative, fie săptămânal, timp de 26

săptămâni; placebo a fost administrat săptămânal pe aceeaşi perioadă. Nu a fost permis nici un alt medicament antireumatic modificator de boală.

În Studiul PR III au fost evaluaţi 619 pacienţi cu vârsta ≥18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, care nu au răspuns suficient la metotrexat în doză de 12,5 până la 25 mg sau care manifestau intoleranţă la metotrexat în doză de 10 mg săptămânal. În cadrul acestui studiu au existat trei grupuri. În primul grup s-au administrat injecţii cu placebo, săptămânal, timp de 52 săptămâni. În cel de-al doilea grup s-a administrat Humira în doză de 20 mg, săptămânal, timp de 52 săptămâni. În cel de-al treilea grup s-a administrat Humira în doză de 40 mg, din două în două săptămâni, cu administrare de placebo în săptămânile alternative. După terminarea primelor 52 săptămâni, 457 pacienţii au fost înrolaţi într-o fază de extensie deschisă, în care s-a administrat Humira în doză de 40 mg/MTX din două în două săptămâni pe o perioadă de până la 10 ani.

Studiul PR IV a evaluat în primul rând siguranţa medicamentului la 636 pacienţi cu vârsta ≥ 18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă, moderată până la severă. Au fost admişi în studiu fie pacienţi care nu mai fuseseră niciodată trataţi cu medicamente antireumatice modificatoare de boală, fie pacienţi care şi-au continuat tratamentul antireumatic pre-existent, cu condiţia ca acesta să fie menţinut pe o perioadă de minim 28 zile. Aceste tratamente au constat în administrarea de metotrexat, leflunomidă, hidroxiclorochină, sulfasalazină şi/sau săruri de aur. Pacienţii au fost randomizaţi cu Humira în doză de 40 mg sau placebo din două în două săptămâni, timp de 24 săptămâni.

În Studiul PR V au fost evaluaţi 799 pacienţi adulţi, cu poliartrită reumatoidă activă precoce moderată până la severă (durata medie a bolii mai mică de 9 luni), pacienţi netrataţi anterior cu metotrexat. Acest studiu a evaluat eficacitatea tratamentului în ceea ce priveşte reducerea semnelor şi simptomelor precum şi rata progresiei deteriorărilor articulare în cazul utilizării Humira 40 mg administrat la două săptămâni/terapie concomitentă cu metotrexat, Humira 40 mg la două săptămâni administrat în monoterapie şi metotrexat în monoterapie, timp de 104 săptămâni. La finalizarea primelor 104 săptămâni, 497 pacienţi au fost înrolați într-o fază de extensie deschisă în care s-a administrat Humira 40 mg la două săptămâni pentru o periodă de până la 10 ani.

În fiecare din studiile PR VI şi VII au fost evaluaţi 60 pacienţi cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă cu vârsta ≥ 18 ani. Pacienţii înrolaţi în studii erau fie utilizatori ai Humira 40 mg/0,8 ml şi s-a evaluat media durerii la locul injectării ca fiind cel puţin 3 cm (pe o scală analogă vizuală (SAV) între 0 şi 10 cm) fie erau subiecţi care nu au avut tratament biologic anterior începerii tratamentului cu Humira 40 mg/0,8 ml. Pacienţii au fost randomizaţi pentru a primi o singură doză de Humira 40 mg/0,8 ml sau Humira 40 mg/0,4 ml, urmată la doza următoare de o singură injecţie de tratament alternativ.

Obiectivul principal final al studiilor PR I, II şi III şi obiectivul secundar final al studiului PR IV, a fost procentul de pacienţi care au prezentat un răspuns ACR 20 în Săptămâna 24 sau 26. Obiectivul principal final al studiului PR V a fost procentul de pacienţi care au obţinut un răspuns ACR 50 în Săptămâna 52. Studiile PR III şi V au avut un obiectiv final suplimentar la 52 săptămâni şi anume întârzierea progresiei bolii (evidenţiată cu ajutorul parametrilor examinării radiologice). Studiul PR III a mai avut ca obiectiv primar final şi modificarea calităţii vieţii. Obiectivul principal final al studiilor PR VI şi VII a fost durerea la locul injectării imediat după administrarea dozei, măsurată pe o scală analogă vizuală (SAV) între 0 şi 10 cm.

Răspuns ACR

Procentul de pacienţi trataţi cu Humira care au obţinut un răspuns ACR 20, 50 şi 70 a fost consecvent în studiile PR I, II şi III. Răspunsul terapeutic la doza de 40 mg administrată din două în două săptămâni este prezentat în Tabelul 8.

Tabelul 8
Răspunsul ACR în cadrul studiilor placebo controlate
(Procentul de pacienţi)

Răspunsul	Studiul PR I[a]**		Studiul PR II[a]**		Studiul PR III[a]**	
	Placebo/ MTX[c] n=60	Humira[b]/ MTX[c] n=63	Placebo n=110	Humira[b] n=113	Placebo/ MTX[c] n=200	Humira[b]/ MTX[c] n=207
ACR 20						
6 luni	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 luni	NA	NA	NA	NA	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 luni	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 luni	NA	NA	NA	NA	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 luni	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 luni	NA	NA	NA	NA	4,5%	23,2%

[a] Studiul PR I la 24 săptămâni, studiul PR II la 26 săptămâni şi studiul PR III la 24 şi 52 săptămâni
[b] 40 mg Humira administrate din două în două săptămâni
[c] MTX=metotrexat
**p < 0,01, Humira faţă de placebo

În studiile PR I-IV, toate componentele individuale ale criteriilor răspunsului ACR (număr de articulaţii dureroase şi tumefiate, evaluarea medicilor şi pacienţilor referitoare la activitatea bolii şi la durere, valorile indicelui de incapacitate (HAQ) şi valorile CRP (mg/dl)) au fost ameliorate după 24 sau 26 săptămâni comparativ cu placebo. În studiul PR III, aceste ameliorări s-au menţinut pe o durată de 52 săptămâni.

În faza de extensie deschisă a unui studiu III pentru PR, majoritatea pacienţilor care au avut răspuns conform criteriilor ACR, atunci când au fost evaluaţi, au menţinut răspunsul timp de până la 10 ani. Din 207 pacienţi care au fost randomizaţi cu Humira 40 mg la două săptămâni, 114 pacienţi au continuat Humira 40 mg la două săptămâni, timp de 5 ani. Dintre aceştia, 86 pacienţi (75,4%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 20; 72 pacienţi (63,2%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 50 şi 41 pacienţi (36%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 70. Din 207 pacienţi, 81 pacienţi au continuat Humira 40 mg la două săptămâni, timp de 10 ani. Dintre aceştia, 64 pacienţi (79%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 20; 56 pacienţi (69,1%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 50 şi 43 pacienţi (53,1%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 70.

În studiul PR IV, răspunsul ACR 20 la pacienţii trataţi cu Humira şi tratamentul standard a fost, din punct de vedere statistic, semnificativ mai bun decât în cazul pacienţilor trataţi cu placebo şi tratamentul standard (p < 0,001).

În studiile PR I-IV, pacienţii trataţi cu Humira atinseseră deja atât răspuns ACR 20, cât şi ACR 50, semnificative din punct de vedere statistic comparativ cu placebo, după numai una sau două săptămâni de la iniţierea tratamentului.

În studiul PR V, în Săptămâna 52, la pacienţii cu poliartrită reumatoidă precoce, netrataţi anterior cu metotrexat, tratamentul concomitent cu Humira şi metotrexat a dus la atingerea unui răspuns ACR mai rapid şi semnificativ mai mare decât în cazul folosirii metotrexat în monoterapie şi Humira în monoterapie. Răspunsurile au fost menţinute până în Săptămâna 104 (vezi Tabelul 9).

Tabelul 9
Răspunsul ACR în cadrul studiului PR V
(Procentul de pacienţi)

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

[a] valoarea p este obţinută prin compararea perechilor metotrexat monoterapie şi combinaţia Humira/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney
[b] valoarea p este obţinută prin compararea perechilor Humira monoterapie şi combinaţia Humira/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney
[c] valoarea p este obţinută prin compararea perechilor Humira monoterapie şi metotrexat monoterapie folosindu-se testul U, Mann-Whitney

În extensia deschisă a studiului PR V, ratele de răspuns ACR urmărite o perioadă de până la 10 ani s-au menținut. Dintre cei 542 pacienți care au fost randomizați pentru Humira 40 mg la două săptămâni, 170 pacienți au continuat tratamentul cu Humira 40 mg la două săptămâni timp de 10 ani. Dintre aceștia, 154 pacienți (90,6%) au avut răspuns ACR 20; 127 pacienți (74,7%) au avut răspuns ACR 50 și 102 pacienți (60,0%) au avut răspuns ACR 70.

În săptămâna 52, 42,9% din pacienţii care au primit un tratament concomitent cu Humira şi metotrexat au obţinut remisiune clinică (DAS28 (PCR) < 2,6) comparativ cu 20,6% din pacienţi care au primit metotrexat în monoterapie şi 23,4% din pacienţii care au primit Humira în monoterapie. Tratamentul concomitent cu Humira şi metotrexat a fost superior din punct de vedere clinic şi statistic în ceea ce priveşte obţinerea unei remisiuni a bolii la pacienţii cu poliartrită reumatoidă precoce moderată până la severă, comparativ cu tratamentul cu metotrexat ($p < 0,001$) sau Humira în monoterapie ($p < 0,001$). Răspunsul pentru cele două grupuri de monoterapie a fost similar ($p = 0,447$). Dintre cei 342 de subiecți randomizați inițial pentru Humira în monoterapie sau la tratament asociat Humira/metotrexat și care au intrat în extensia deschisă a studiului, 171 subiecți au finalizat 10 ani de tratament cu Humira. Dintre aceștia, 109 subiecți (63,7%) au fost raportați ca fiind în remisie la 10 ani.

Răspuns radiografic

În studiul PR III, în care pacienţii trataţi cu Humira au avut o durată medie a poliartritei reumatoide de aproximativ 11 ani, distrugerea articulară structurală a fost evaluată radiografic şi exprimată ca modificare a Scorului Sharp Total (SST) modificat şi a componentelor sale, a scorului de eroziune şi a scorului de îngustare a spaţiului articular. La 6 şi 12 luni pacienţii care au primit Humira concomitent cu metotrexat au demonstrat o evoluţie radiografică semnificativ mai redusă decât pacienţii care au primit doar metotrexat (vezi Tabelul 10).

În faza de extensie deschisă a studiului PR III, la o parte dintre pacienţi, reducerea ratei de progresie a distrugerii structurale este menţinută pe durata a 8 şi 10 ani. Au fost evaluaţi radiografic, la 8 ani, 81 din 207 pacienţi trataţi iniţial cu 40 mg Humira la două săptămâni. Printre aceştia, 48 pacienţi nu au demonstrat o evoluţie a distrugerii structurale faţă de starea iniţială, exprimată ca modificare în 0,5 sau mai puţin a scorului SSTm. La 10 ani, au fost evaluaţi radiologic 79 din 207 pacienţi trataţi iniţial cu Humira 40 mg la două săptămâni. Dintre aceştia, 40 de pacienţi nu au arătat nicio evoluţie a distrugerii structurale definită de o schimbare faţă de valoarea iniţială, în SSTm de 0,5 sau mai puţin.

Tabelul 10
Modificări radiografice medii peste 12 luni în cadrul Studiului PR III

	Placebo/ MTX[a]	Humira/MTX 40 mg din două în două săptămâni	Placebo/MTX-Humira/MTX (Interval[b] de siguranţă 95%)	Valoarea p
Scor Sharp Total	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001[c]
Scor de uzură	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
Scor JSN[d]	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

[a] metotrexat
[b] intervale de siguranţă de 95% pentru diferenţele de modificare a scorurilor între metotrexat şi Humira.
[c] Pe baza analizei scorurilor
[d] Îngustarea spaţiului articular

În studiul PR V, distrucţia structurală a articulaţiilor a fost evaluată radiologic şi a fost formulată ca schimbare în Scorul Sharp Total (vezi Tabelul 11).

Tabelul 11
Modificări medii radiografice în Săptămâna 52, în cadrul Studiului PR V

	MTX n=257 (95% interval de siguranţă)	Humira n=274 (95% interval de siguranţă)	Humira/MTX n=268 (95% interval de siguranţă)	valuare p-[a]	valuare p-[b]	valuare p-[c]
Scor Sharp Total	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Scor de eroziune	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Scor 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] valoarea p este obţinută prin compararea perechilor metotrexat monoterapie şi combinaţia Humira/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney
[b] valoarea p este obţinută prin compararea perechilor Humira monoterapie şi combinaţia Humira/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney
[c] valoarea p este obţinută prin compararea perechilor Humira monoterapie şi metotrexat monoterapie folosindu-se testul U, Mann-Whitney

După 52 şi respectiv 104 săptămâni de tratament, procentul pacienţilor la care nu s-a observat progresie (modificare faţă de valoarea iniţială a Scorului Sharp Total ≤ 0,5) a fost semnificativ mai mare în grupul tratat concomitent cu Humira şi metotrexat (63,8% şi respectiv 61,2%) comparativ cu grupul tratat cu metotrexat în monoterapie (37,4% şi respectiv 33,5%, p < 0,001) şi grupul tratat cu Humira în monoterapie (50,7%, p < 0,002 şi respectiv 44,5%, p < 0,001).

În extensia deschisă a studiului PR V, la pacienții randomizați inițial pentru metotrexat în monoterapie, pentru Humira în monoterapie și respectiv pentru tratament concomitent cu Humira/metotrexat, modificarea medie a scorului Sharp total modificat la nivelul anului al 10-lea față de valoarea inițială a fost de 10,8, 9,2 și respectiv 3,9. Proporțiile corespunzătoare de pacienți fără progresie radiografică au fost 31,3%, 23,7% și respectiv 36,7%.

Calitatea vieţii şi funcţionalitatea articulară

Calitatea vieţii în funcţie de starea de sănătate şi funcţia motorie au fost evaluate cu ajutorul indicelui de dizabilitate din chestionarul de evaluare a sănătăţii (Health Assessment Questionaire–HAQ) în toate cele patru studii adecvate şi bine controlate şi a fost un obiectiv primar prespecificat la Săptămâna 52 în studiul PR III. Toate dozele/schemele de administrare a Humira în toate cele patru studii au demonstrat ameliorarea mai mare, semnificativ statistic, a indexului HAQ faţă de situaţia iniţială, în

Luna 6, comparativ cu placebo. Aceeaşi situaţie a fost observată în studiul PR III la Săptămâna 52. Rezultatele SF36 (Short Form Health Survay- Sondaj asupra stării de sănătate, forma prescurtată) pentru toate dozele/schemele de administrare a Humira din cele patru studii susţin observaţiile/rezultatele anterior anunţate cu scoruri semnificative statistic ale evaluării componenţei fizice precum şi cu scoruri semnificative statistic referitoare la durere şi la domeniul vitalităţii pentru doza de 40 mg o dată la 2 săptămâni. În toate cele trei studii în care s-a monitorizat fatigabilitatea (studiile PR I, III, IV), a fost observată o reducere semnificativă statistic a acesteia, aşa cum a fost evaluată prin scorurile de evaluare funcţională a terapiei pentru o boală cronică (FACIT).

În studiul PR III, majoritatea pacienţilor care au atins ameliorarea funcţiei motorii şi au continuat tratamentul, au menţinut ameliorarea până în săptămâna 520 (120 luni) de tratament de tip "deschis". Ameliorarea calităţii vieţii a fost măsurată până în săptămâna 156 (36 luni) şi ameliorarea s-a menţinut pe parcursul acestei perioade.

În studiul PR V, îmbunătăţirea indicelui de dizabilitate HAQ şi componenta fizică a SF36 au prezentat o ameliorare mai mare în tratamentul concomitent cu Humira şi metotrexat comparativ cu tratamentul cu metotrexat şi Humira în monoterapie în Săptămâna 52, îmbunătăţire care s-a menţinut până în Săptămâna 104 ($p < 0,001$). La cei 250 de subiecți care au finalizat faza de extensie deschisă a studiului, îmbunătățirea funcției fizice a fost menținută pe parcursul perioadei de 10 ani de tratament.

Durere la locul injecţiei

În studiile cumulate încrucişate PR VI şi VII, s-a observat o diferenţă semnificativ statistic în ceea ce priveşte durerea la locul injecţiei imediat după administrarea dozei între Humira 40 mg/0,8 ml şi Humira 40 mg/0,4 ml (media de 3,7 cm SAV comparativ cu 1,2 cm, pe o scară de la 0 la10 cm, $P < 0,001$). Aceasta diferenţă reprezintă o reducere medie de 84% a durerii la locul injecţiei.

Spondiloartrită axială

Spondilită anchilozantă (SA)

În două studii clinice dublu-orb, placebo controlate, cu o durată de 24 săptămâni, au fost trataţi cu Humira 40 mg din două în două săptămâni, 393 pacienţi cu spondilită anchilozantă activă (scorul mediu iniţial al activităţii bolii [Index Bath de activitate a spondilitei anchilozante (BASDAI)] a fost de 6,3 pentru toate grupurile) care au avut un răspuns necorespunzător la tratamentul obişnuit. 79 pacienţi (20,1%) au fost trataţi concomitent cu medicamente antireumatice modificatoare de boală şi 37 pacienţi (9,4%) au fost trataţi cu glucocorticoizi. Perioada de studiu orb a fost urmată de perioada de studiu deschis, timp în care pacienţii au primit tratament cu Humira 40 mg administrat subcutanat din două în două săptămâni pentru încă 28 săptămâni. Subiecţii (n=215, 54,7%) care nu au atins ASAS 20 în săptămâna 12, 16 sau 20, au primit adalimumab 40 mg săptămânal de la începutul perioadei de studiu deschis şi s-a considerat ulterior în analiza statistică a studiului dublu orb ca fiind fără răspuns la tratament.

Într-un studiu SA I mai mare în care au fost înrolaţi 315 pacienţi, rezultatele au arătat o îmbunătăţire semnificativă statistic a semnelor şi simptomelor la pacienţi cu spondilită anchilozantă trataţi cu Humira comparativ cu placebo. Un răspuns important a fost observat prima dată în Săptămâna 2 şi s-a menţinut timp de 24 săptămâni (Tabel 12).

Tabelul 12
Rezultate privind eficacitatea în studiul SA placebo-controlat-Studiul I
Reducerea semnelor şi simptomelor

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

***,** Semnificativ statistic la p <0,001, <0,01 pentru toate comparaţiile între Humira şi placebo în săptămânile 2,12 şi 24.
[a] Evaluare în spondilita anchilozantă
[b] Index Bath de activitate a spondilitei anchilozante

Pacienţii trataţi cu Humira au avut SF36 şi indicele din chestionarul de evaluare a stării de sănătate (ASQoL) semnificativ îmbunătăţite în Săptămâna 12 şi s-a menţinut în Săptămâna 24.

Evoluţii similare (nu toate semnificative statistic) au fost observate într-un studiu SA II dublu-orb, randomizat, placebo-controlat la 82 pacienţi adulţi cu spondilită anchilozantă activă.

Spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante

Siguranța și eficacitatea Humira au fost evaluate în două studii randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, la pacienți cu spondiloartrită axială fără dovadă radiologică de SA (nr-axSpA). În Studiul I nr-axSpA au fos evaluați pacienți cu nr-axSpA activă. Studiul II nr-axSpA este un studiu tip retragere tratament la pacienți cu nr-axSpA activă care au obținut remisie în timpul tratamentului deschis cu Humira.

Studiul I nr-axSpA

În Studiul I nr-axSpA, un studiu randomizat, dublu orb, placebo controlat, cu o durată de 12 săptămâni, tratamentul cu Humira 40 mg, doza administrată din două în două săptămâni, a fost evaluat la 185 pacienţi cu nr-axSpA [Index Bath de activitate a spondilitei anchilozante (BASDAI)] a fost 6,4 pentru pacienţii trataţi cu Humira şi 6,5 pentru cei la care a fost administrat placebo), care au avut un răspuns inadecvat sau intoleranţă la ≥ 1 AINS ori o contraindicaţie pentru AINS.

Treizeci şi trei pacienţi (18%) au fost trataţi concomitent cu medicaţie antireumatică modificatoare de boală şi 146 pacienţi (79%) cu AINS, la momentul iniţial. Perioada de studiu orb a fost urmată de perioada de extensie deschisă, timp în care pacienţii au fost trataţi cu Humira 40 mg, administrată subcutanat din două în două săptămâni, până la o perioadă adiţională de până la 144 săptămâni. Rezultatele din săptămâna 12 au arătat o îmbunătăţire semnificativă a semnelor şi simptomelor nr-axSpA activă, la pacienţii trataţi cu Humira comparativ cu cei cărora le-a fost administrat placebo (Tabel 13).

Tabelul 13
Rezultate privind eficacitatea în Studiul nr-axSpAplacebo-controlat

Dublu-orb **Răspuns în săptămâna 12**	**Placebo** **N=94**	**Humira** **N=91**
ASAS[a] 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS remisie parţială	5%	16%***
BASDAI[b] 50	15%	35%**
ASDAS[c,d,e]	-0,3	-1,0***
ASDAS Boală inactivă	4%	24%***
hs-CRP[d,f,g]	-0,3	-4,7***
SPARCC[h] RMN Articulaţii sacroiliace[d,i]	-0,6	-3,2**
SPARCC RMN Coloană vertebrală[d,j]	-0,2	-1,8**

[a] Evaluăre conform Societăţii Internaţionale de Spondiloartrită
[b] Index Bath de activitate a spondilitei anchilozante
[c] Scor de activitate a spondilitei anchilozante
[d] modificare medie faţă de valoarea iniţială
[e] n=91 placebo şi n=87 Humira
[f] Proteina C-Reactivă sensibilitate mare (mg/l)
[g] n=73 placebo şi n=70 Humira
[h] Consorţiul de Cercetare pentru Spondiloartrită din Canada
[i] n=84 placebo şi Humira
[j] n=82 placebo şi n=85 Humira
***,**, *Semnificativ statistic la p < 0,001, < 0,01 şi respectiv < 0,05 pentru toate comparaţiile între Humira şi placebo

În extensia deschisă, la pacienţii trataţi cu Humira a fost menținută îmbunătățirea semnelor şi simptomelor până la Săptămâna 156.

Oprirea inflamației

Îmbunătățirea semnificativă a semnelor de inflamaţie, masurată prin hs-CRP şi RMN atât la articulaţiile sacroiliace cât şi la coloana vertebrală, a fost menținută la pacienții trataţi cu Humira până la Săptămâna 156 și respectiv Săptămâna 104.

Calitatea vieții și funcționalitatea articulară

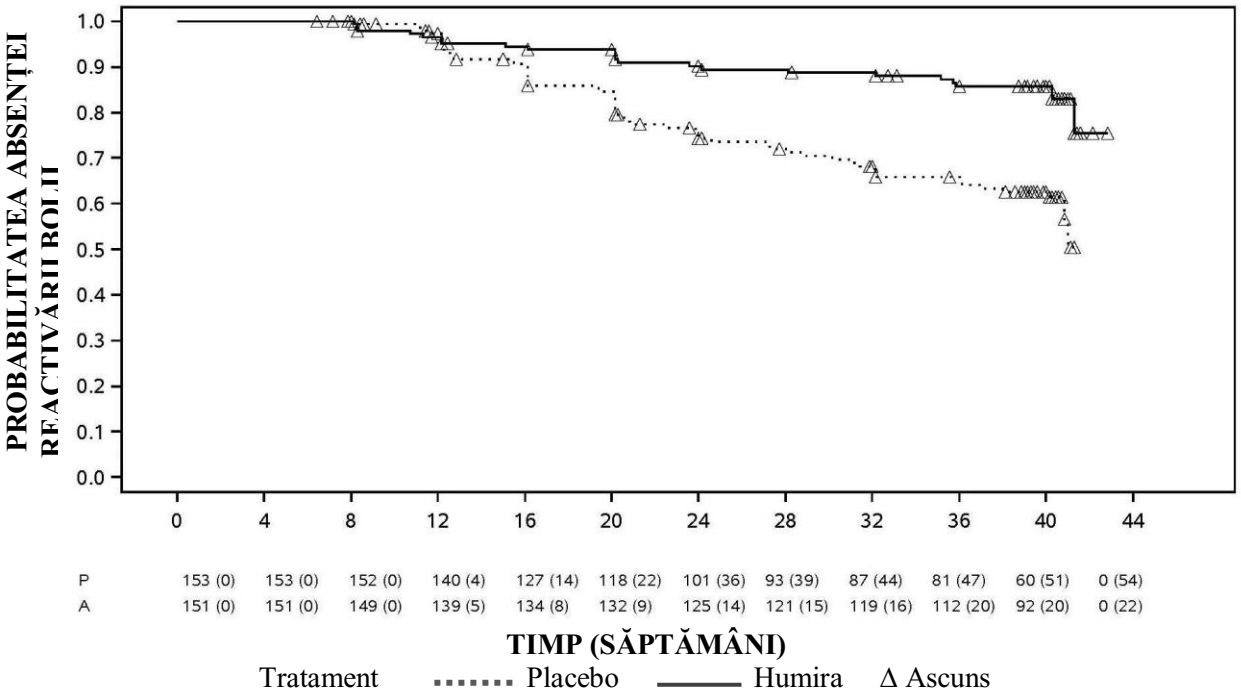
Au fost evaluate calitatea vieţii în relaţie cu sănătatea şi starea fizică, utilizând chestionarele HAQ-S şi SF 36. Comparativ cu placebo, Humira a arătat o îmbunătăţire semnificativ statistică mai mare în scorul total HAQ-S şi scorul componentei fizice SF-36 (SCF) de la momentul iniţial până în Săptămâna 12. Îmbunătăţirea calităţii vieţii şi funcţionalitatea articulară s-a menţinut în timpul extensiei deschise până în Săptămâna 156.

Studiul II nr-axSpA

În perioada deschisă a Studiului II nr-axSpA, au fost înrolați 673 pacienți cu nr-axSpA activă (scorul mediu inițial al activității bolii [BASDAI] a fost de 7,0) care au avut un răspuns inadecvat la ≥ 2 AINS sau o intoleranță sau contraindicație pentru AINS, timp în care au primit Humira 40 mg la două săptămâni timp de 28 de săptămâni. Acești pacienți au avut, de asemenea, evidențe obiective ale inflamației articulațiilor sacroiliace sau ale coloanei vertebrale la examenul RMN sau valori crescute ale PCR cu sensibilitate mare. Pacienții care au obținut remisie susținută timp de cel puțin 12 săptămâni (N=305) (ASDAS <1,3 în săptămânile 16, 20, 24 și 28) în timpul perioadei deschise au fost apoi randomizați pentru a primi fie un tratament continuu cu Humira 40 mg la două săptămâni (N = 152) fie placebo (N = 153) timp de încă 40 de săptămâni în perioada dublu-orb, placebo-controlată (durata totală a studiului este de 68 săptămâni). Subiecții la care s-a reactivat boala în perioada dublu-orb au primit tratament de salvare cu Humira 40 mg la două săptămâni timp de cel puțin 12 săptămâni.

Obiectivul principal privind eficacitatea a fost procentul pacienților la care nu s-a reactivat boala până în Săptămâna 68 de studiu. Reactivarea bolii a fost definită ca ASDAS ≥ 2,1 la două vizite consecutive efectuate la interval de patru săptămâni. La un procent mai mare de pacienți tratați cu Humira nu s-a reactivat boala în timpul perioadei dublu-orb, comparativ cu cei tratați cu placebo (70,4% față de 47,1%, p < 0,001) (figura 1).

Figura 1: Curbele Kaplan-Meier sumarizând timpul până la reactivarea bolii în Studiul II nr-axSpA



Notă: P = Placebo (Număr la Risc (reactivare)); A = HUMIRA (Număr la Risc (reactivare)).

Dintre cei 68 de pacienți din grupul alocat întreruperii tratamentului la care s-a reactivat boala, 65 de pacienți au terminat 12 săptămâni de tratament de salvare cu Humira, dintre care la 37 pacienți (56,9%) s-a obținut remisia (ASDAS <1,3) după 12 săptămâni de reluare a tratamentului deschis.

Până în Săptămâna 68, pacienții cărora li s-a administrat tratament continuu cu Humira au avut o îmbunătățire mai mare, semnificativă statistic a semnelor și simptomelor nr-axSpA active comparativ cu pacienții alocați grupului de întrerupere a tratamentului în timpul perioadei dublu-orb a studiului (Tabelul 14).

Tabelul 14
Răspunsul privind eficacitatea în perioada placebo-controlată în Studiul II nr-axSpA

Dublu-orb **Răspuns în Săptămâna 68**	**Placebo** **N=153**	**Humira** **N=152**
ASAS[a,b] 20	47,1%	70,4%***
ASAS[a,b] 40	45,8%	65,8%***
ASAS[a] Remisie parțială	26,8%	42,1%**
ASDAS[c] Boală inactivă	33,3%	57,2%***
Reactivare parțială[d]	64,1%	40,8%***

[a] Evaluarea Societății internaționale de Spondilatrită
[b] Valoarea inițială este definită ca valoare inițială în perioada deschisă atunci când pacienții au boală activă.
[c] Scorul de activitate al bolii spondilită anchilozantă
[d] Reactivare parțială este definită ca ASDAS ≥ 1,3 dar < 2,1 la 2 vizite consecutive.
***, ** Semnificativ statistic la $p < 0,001$ și respectiv $p < 0,01$, pentru toate comparațiile între Humira și placebo.

Artrită psoriazică

În două studii clinice placebo-controlate, studiile APs I şi II, efectuate la pacienţi cu artrită psoriazică forma moderată până la severă, s-a studiat administrarea a 40 mg Humira la fiecare două săptămâni. În studiul APs I, cu o durată de 24 săptămâni, au fost trataţi 313 pacienţi adulţi care au avut un răspuns necorespunzător la tratamentul cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, dintre aceştia aproximativ 50% utilizau metotrexat. În studiul APs II, cu o durată de 12 săptămâni, au fost trataţi 100 pacienţi care au avut un răspuns necorespunzător la tratamentul DMARD. La finalul ambelor studii, au fost înrolaţi 383 pacienţi în studiul extins deschis, cărora li s-a administrat Humira 40 mg la două săptămâni.

Nu există date suficiente în ceea ce priveşte eficacitatea Humira la pacienţii cu artrită psoriazică asemănătoare spondilitei ankilopoetice, datorită numărului mic de pacienţi evaluaţi.

Tabelul 15
Răspunsul ACR în cadrul studiilor placebo controlate privind artrita psoriazică
(Procentul de pacienţi)

	Studiul APs I		Studiul APs II	
Răspuns	Placebo N=162	Humira N=151	Placebo N=49	Humira N=51
ACR 20				
Săptămâna 12	14%	58%***	16%	39%*
Săptămâna 24	15%	57%***	N/A	N/A
ACR 50				
Săptămâna 12	4%	36%***	2%	25%***
Săptămâna 24	6%	39%	N/A	N/A
ACR 70				
Săptămâna 12	1%	20%***	0%	14%*
Săptămâna 24	1%	23%***	N/A	N/A

*** $p < 0,001$ pentru toate comparaţiile între Humira şi placebo.
* $p < 0,05$ pentru toate comparaţiile între Humira şi placebo
N/A nu este cazul

Răspunsurile ACR în studiul APs I au fost similare cu şi fără tratament concomitent cu metotrexat. Răspunsurile ACR s-au menţinut în studiul extins deschis până la 136 săptămâni.

În studiile cu privire la artrita psoriazică au fost controlate modificările radiologice. S-au efectuat radiografii ale mâini, încheieturilor mâinii şi ale picioarelor în faza iniţială şi în Săptămâna 24 în

timpul perioadei dublu-orb atunci când pacienţii utilizau Humira sau placebo şi în Săptămâna 48 atunci când toţi pacienţii erau în perioada deschisă cu Humira. A fost utilizat un Scor Sharp Total modificat (SSTm) care a inclus articulaţiile interfalangiene distale (de exemplu, nu este identic cu SST utilizat pentru artrita reumatoidă).

Tratamentul cu Humira a redus rata progresiei modificărilor articulare periferice comparativ cu administrarea de placebo prin măsurarea schimbărilor de la faza iniţială a scorului SSTm (media±DS) 0,8 ± 2,5 la grupul ce a utilizat placebo (în Săptămâna 24) comparativ cu 0,0 ± 1,9; (p< 0,001) la grupul tratat cu Humira (în Săptămâna 48).

Din pacienţii trataţi cu Humira care nu au avut evoluţie favorabilă radiologică de la faza iniţială până în Săptămâna 48 (n=102), 84% au continuat să nu prezinte evoluţie favorabilă radiologică pe parcursul a 144 săptămâni de tratament.
Pacienţii trataţi cu Humira au demonstrat o îmbunătăţire a activităţii fizice semnificativă statistic în Săptămâna 24, conform testelor HAQ şi Chestionarului Short Form Health (SF 36) comparativ cu cei care au utilizat placebo. Îmbunătăţirea activităţii fizice a continuat în timpul extensiei deschise până în Săptămâna 136.

Psoriazis

Siguranţa şi eficacitatea tratamentului cu Humira au fost evaluate în studii clinice randomizate, dublu-orb, la pacienţii adulţi cu plăci cronice de psoriazis (cu interesare a BSA (Aria de suprafaţă corporală) ≥ 10% şi Indicele de Severitate a Suprafeţelor de Psoriazis (PASI) ≥ 12 sau ≥ 10) care erau candidaţi la un tratament sistemic sau fototerapie. 73% din pacienţii înrolaţi în Studiile I şi II cu privire la psoriazis au utilizat anterior tratament sistemic sau fototerapie. Siguranța și eficacitatea tratamentului cu Humira au fost evaluate și la pacienți adulți cu placarde cronice moderate până la severe de psoriazis și concomitent psoriazis palmar și/sau plantar care erau candidați la un tratament sistemic într-un studiu clinic randomizat dublu-orb (Studiul III referitor la psoriazis).

Studiul I (REVEAL) cu privire la psoriazis a evaluat 1212 pacienţi pe parcursul a trei perioade de tratament. În timpul perioadei A, pacienţii au utilizat placebo sau Humira în doza iniţială de 80 mg urmată după o săptămână de la doza iniţială, de 40 mg la două săptămâni. După 16 săptămâni de tratament, pacienţii care au atins cel puţin un PASI 75 (scorul PASI îmbunătăţit cu cel puţin 75% faţă de valoarea iniţială), au intrat în Perioada B şi au utilizat deschis 40 mg Humira la două săptămâni. Pacienţii care au menţinut un răspuns ≥ PASI 75 în Săptămâna 33 şi au fost iniţial randomizaţi cu tratament activ în Perioada A, au fost re-randomizaţi în Perioada C să utilizeze 40 mg Humira la două săptămâni sau placebo pentru încă 19 săptămâni. Pentru toate grupele de tratament, scorul mediu iniţial PASI a fost de 18,9 şi scorul iniţial de Evaluarea Medicală Globală (PGA) a fost clasificat de la "moderat" (au fost incluşi 53% din subiecţi), la "sever"(41%) şi la "foarte sever" (6%).

Studiul II (CHAMPION) a comparat eficacitatea şi siguranţa utilizării Humira la 271 pacienţi faţă de utilizarea metotrexatului şi placebo. Pacienţii au utilizat placebo, o doză iniţială de 7,5 mg metotrexat (MTX) şi apoi doza a crescut până în Săptămâna 12, până la doza maximă de 25 mg, sau o doză iniţială de 80 mg Humira urmată de 40 mg la două săptămâni (la o săptămână după doza iniţială) timp de 16 săptămâni. Nu sunt date disponibile privind comparaţia Humira şi MTX peste 16 săptămâni de tratament. Pacienţii care au utilizat MTX şi care au atins un răspuns ≥ PASI 50 în săptămâna 8 şi/sau 12 nu au utilizat doze suplimentare crescute. Pentru toate grupele de tratament, scorul mediu iniţial PASI a fost de 19,7 şi scorul iniţial PGA a fost clasificat de la "uşor" (< 1%), la "moderat" (48%), la "sever" (46%) şi la "foarte sever" (6%).

Pacienţii care au participat în studiile de fază 2 şi 3 pentru psoriazis au fost eligibili pentru înrolarea într-un studiu extins, deschis în care Humira a fost administrat suplimentar pentru încă cel puţin 108 săptămâni.

În Studiile I şi II cu privire la psoriazis, criteriul final principal a fost procentul pacienţilor care au atins un răspuns PASI 75 de la iniţiere până în săptămâna 16 (vezi Tabelul 16 şi 17).

Tabelul 16
Studiul I (REVEAL) Psoriazis
Rezultatele privind eficacitatea în Săptămâna 16

	Placebo N=398 n (%)	**40 mg Humira la două săptămâni N=814 n (%)**
≥ PASI 75[a]	26 (6,5)	578 (70,9)[b]
PASI 100	3 (0,8)	163 (20)[b]
PGA: Normal/minimal	17 (4,3)	506 (62,2)[b]

[a] Procentul pacienţilor care au atins răspunsul PASI 75 a fost calculat ca interval ajustat la valoarea medie
[b] $p < 0,001$, Humira *versus* placebo

Tabelul 17
Studiul II (CHAMPION) Psoriazis
Rezultatele privind eficacitatea în Săptămâna 16

	Placebo N=53 n (%)	**MTX N=110 n (%)**	**40 mg Humira la două săptămâni N=814 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: Normal/minimal	6 (11,3)	33 (30)	79 (73,1)[a, b]

[a] $p < 0,001$Humira *versus* placebo
[b] $p < 0,001$ Humira *versus* metotrexat
[c] $p < 0,01$ Humira *versus* placebo
[d] $p < 0,05$ Humira *versus* metotrexat

În Studiul I cu privire la psoriazis, 28% din pacienţii care au răspuns PASI 75 şi au fost re-randomizaţi cu placebo în Săptămâna 33 comparativ cu 5% care au continuat Humira, $p < 0,001$, au fost calificaţi cu "pierderea răspunsului corespunzător" (scorul PASI după Săptămâna 13 şi în sau înainte de Săptămâna 52 a avut ca rezultat un răspuns < PASI 50 faţă de valoarea iniţială cu o creştere minimă de 6 puncte a scorului PASI faţă de Săptămâna 33). 38% (25/66) şi 55% (36/66) din pacienţii care au pierdut răspunsul corespunzător după re-randomizare cu placebo, care apoi au fost înrolaţi în studiul extensiv deschis, au avut răspuns PASI 75 după 12 şi respectiv 24 săptămâni de re-tratament.

În Studiul I cu privire la psoriazis, 233 pacienţii care au prezentat un răspuns PASI 75 în Săptămâna 16 şi în Săptămâna 33 au urmat tratament neîntrerupt cu Humira timp de 52 săptămâni şi au continuat tratamentul cu Humira într-un studiu de tip extins, deschis. După o perioadă suplimentară de tip deschis de 108 săptămâni de tratament (în total 160 săptămâni), PASI 75 şi scorul minim iniţial PGA la aceşti pacienţi a fost 74,7% şi respectiv 59%. Într-o analiză în care toţi pacienţii care au fost scoşi din studiu din cauza evenimentelor adverse sau a lipsei de eficacitate sau a căror doză a fost crescută au fost consideraţi non-responsivi, PASI 75 şi scorul minim iniţial PGA la aceşti pacienţi au fost 69,6% şi respectiv 55,7%, după o perioadă suplimentară de tip deschis de 108 săptămâni de tratament (în total 160 săptămâni).

Într-un studiu de tip extins, deschis, 347 pacienţi care au răspuns la tratament în mod constant, au participat la o evaluare a perioadei de întrerupere şi de reluare a tratamentului. În timpul perioadei de întrerupere a tratamentului, simptomele psoriazisului au revenit de-a lungul perioadei cu un interval de timp median între recăderi (scădere a scorului iniţial PGA la "moderat" sau chiar mai grav) de aproximativ 5 luni. Niciunul dintre aceşti pacienţi nu a prezentat rebound în timpul perioadei de întrerupere a tratamentului. 76,5% (218/285) dintre pacienţi care au reluat tratamentul au avut după 16 săptămâni de la reînceperea tratamentului un răspuns PGA "uşor" sau "minim", indiferent dacă simptomatologia a recidivat în timpul întreruperii tratamentului sau nu (69,1% [123/178] dintre pacienţii a căror simptomatologie a recidivat şi respectiv 88,8% [95/107] dintre pacienţii a căror

simptomatologie nu a recidivat în timpul perioadei de întrerupere a tratamentului). S-a observat un profil al siguranţei similar în timpul perioadei de reluare a tratamentului cu cel din perioada de întrerupere a tratamentului.

A fost demonstrată prin DLQI (Indice Dermatologic privind Calitatea Vieţii) o îmbunătăţire semnificativă în Săptămâna 16 faţă de faza iniţială, comparativ cu placebo (Studiul I şi II) şi cu MTX (Studiul II). În Studiul I, îmbunătăţirea scorurilor componentelor fizice şi mentale ale SF-36 a fost de asemenea semnificativă în comparaţie cu placebo.

În studiul extins, deschis, 26,4% (93/349) şi 37,8% (132/349) dintre pacienţii cărora li s-a crescut doza de la 40 mg la două săptămâni, la 40 mg săptămânal datorită răspunsului PASI sub 50%, au prezentat răspuns PASI 75 în săptămâna 12 şi respectiv 24.

În Studiul III cu privire la psoriazis (REACH) au fost comparate eficacitatea și siguranța Humira față de placebo la 72 pacienți cu placarde cronice moderate până la severe de psoriazis și psoriazis palmar și/sau plantar. Pacienților li s-a administrat o doză inițială de 80 mg Humira, urmată de 40 mg la fiecare două săptămâni (cu începere la o săptămână de la doza inițială) sau placebo pentru 16 săptămâni. În săptămâna 16, o proporție statistic semnificativ mai mare de pacienți care au utilizat Humira au obținut un răspuns PGA "fără leziuni" sau "cu leziuni minime" pentru mâini și/sau picioare comparativ cu pacienții care au utilizat placebo (30,6%, respectiv 4,3% [P = 0,014]).

În Studiul IV cu privire la psoriazis au fost comparate eficacitatea și siguranța Humira față de placebo la 217 pacienți adulți cu psoriazis unghial moderat până la sever. Pacienții au primit o doză inițială de Humira 80 mg urmată de 40 mg la două săptămâni (cu începere la o săptămână de la doza inițială) sau placebo, pentru 26 săptămâni urmat de un tratament deschis cu Humira pentru încă 26 săptămâni. Evaluarea psoriazisului unghial a inclus Indicele de severitate al psoriazisului unghial modificat (mNAPSI), Evaluarea globală a medicului pentru psoriazisul unghial (PGA-F) și Indicele de severitate a psoriazisului unghial (NAPSI) (vezi Tabelul 19). Humira a demonstrat un beneficiu al tratamentului la pacienții cu psoriazis unghial cu grade diferite de afectare cutanată (BSA≥10% (60% dintre pacienți) și BSA<10% și ≥5% (40% dintre pacienți)).

Tabelul 18
Studiul IV pentru psoriazis Rezultate privind eficacitatea la 16, 26 și 52 săptămâni

Obiectiv final	Săptămâna 16 Controlat - Placebo		Săptămâna 26 Controlat - Placebo		Săptămâna 52 Deschis
	Placebo N=108	Humira 40 mg la două săptămâni N=109	Placebo N=108	Humira 40 mg la două săptămâni N=109	Humira 40 mg la două săptămâni N=80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F normal/minim și îmbunătățire ≥2 unități (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Modificare procentuală a scorului NAPSI total (%)	-7,8	-44,2[a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2
[a] p<0,001; Humira *vs.* placebo					

În săptămâna 26, la pacienții tratați cu Humira s-au observat îmbunătățiri semnificative statistic comparativ cu placebo ale Indicelui Dermatologic privind calitatea vieții (DLQI).

Hidradenită supurativă

Eficacitatea şi siguranţa Humira au fost evaluate în studii randomizate, dublu-orb, comparativ cu placebo şi într-un studiu deschis extins la pacienţi adulţi cu hidradenită supurativă (HS) moderată până la severă care au avut intoleranţă, au avut o contraindicaţie sau nu au răspuns corespunzător după o perioadă de cel puţin 3 luni de tratament sistemic cu antibiotice. Pacienţii din studiile HS-I şi HS-II au avut Stadiul II sau III Hurley de boală cu cel puţin 3 abcese sau noduli inflamatori.

Studiul HS-I (PIONEER I) a evaluat 307 pacienți în 2 perioade de tratament. În Perioada A, pacienţii au primit placebo sau Humira la o doză inițială de 160 mg în Săptămâna 0, 80 mg în Săptămâna 2 şi 40 mg în fiecare săptămână începând cu Săptămâna 4 până în Săptămâna 11. În timpul studiului nu a fost permisă utilizarea concomitentă de antibiotice. După 12 săptămâni de tratament, pacienţii care au primit Humira în perioada A au fost re-randomizaţi în Perioada B la 1 din 3 grupuri de tratament (Humira 40 mg în fiecare săptămână, Humira 40 mg la două săptămâni sau placebo din Săptămâna 12 până în Săptămâna 35). Pacienții care au fost randomizați la placebo în Perioada A au fost desemnaţi să primească Humira 40 mg în fiecare săptămână, în perioada B.

Studiul HS-II (PIONEER II) a evaluat 326 de pacienți în 2 perioade de tratament. În Perioada A, pacienţii au primit placebo sau Humira la o doză inițială de 160 mg în Săptămâna 0 şi 80 mg în Săptămâna 2 şi 40 mg în fiecare săptămână începând cu Săptămâna 4 până la Săptămâna 11. În timpul studiului, 19,3% dintre pacienți au continuat tratamentul inițial cu antibiotice pe cale orală. După 12 săptămâni de tratament, pacienţii care au primit Humira în perioada A au fost re-randomizaţi în Perioada B la 1 din 3 grupuri de tratament (Humira 40 mg în fiecare săptămână, Humira 40 mg la două săptămâni sau placebo din Săptămâna 12 până în Săptămâna 35). Pacienții care au fost randomizați la placebo în Perioada A au fost desemnaţi să primească placebo în Perioada B.

Pacienţii participanţi la studiile HS-I şi HS-II au fost eligibili pentru a fi înrolaţi într-un studiu deschis extins în care Humira 40 mg a fost administrat în fiecare săptămână. Expunerea medie în cadrul populației totale care a utilizat adalimumab a fost de 762 zile. Pe parcursul celor 3 studii, pacienții au utilizat zilnic antiseptice topice pentru spălare.

Răspuns clinic

Au fost evaluate reducerea leziunilor inflamatorii şi prevenirea agravării abceselor şi a drenajului fistulelor cu ajutorul Răspunsului Clinic în Hidradenita Supurativă (HiSRC; reducere cu cel puţin 50% a numărului total de abcese şi de noduli inflamatorii, cu nicio creştere a numărului de abcese şi nicio creştere a numărului de drenaje ale fistulei faţă de valoarea iniţială). Reducerea durerii cutanate cauzate de HS a fost evaluată cu ajutorul unei Scale de Evaluare Numerică la pacienţii care au fost înrolaţi în studiu având un scor iniţial de 3 sau mai mare, pe o scală de 11 puncte.

În săptămâna 12, un procent semnificativ mai mare de pacienți tratați cu Humira a atins HiSRC comparativ cu placebo. În săptămâna 12, un procent semnificativ mai mare de pacienți din studiul HS-II a înregistrat o scădere semnificativă clinic a durerii cutanate cauzate de HS (vezi Tabelul 19). La pacienţii trataţi cu Humira s-a redus semnificativ riscul de acutizare a bolii în primele 12 săptămâni de tratament.

Tabelul 19: Rezultate privind eficacitatea la 12 săptămâni, Studiile I şi II pentru HS

	HS Studiul I		**HS Studiul II**	
	Placebo	**Humira 40 mg săptămânal**	**Placebo**	**Humira 40 mg săptămânal**
Răspuns Clinic în Hidradenita Supurativă (HiSRC)[a]	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%) *	N=163 45 (27,6%)	N=163 96 (58,9%) ***
≥30% Reducere a durerii cutanate[b]	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N=111 23 (20,7%)	N=105 48 (45,7%) ***
* $p < 0,05$, *** $p < 0,001$, Humira comparativ cu placebo [a] Dintre toți pacienții randomizați. [b] Dintre pacienții cu un scor inițial de evaluare a durerii cutanate cauzate de HS ≥ 3, pe Scala de Evaluare Numerică 0 – 10; 0 = fără durere cutanată, 10 = cea mai intensă durere cutanată care poate fi imaginată				

Tratamentul cu Humira 40 mg în fiecare săptămână a redus semnificativ riscul de agravare a abceselor şi drenajul fistulelor. În primele 12 săptămâni ale studiilor HS-I şi HS-II, procente de aproximativ două

ori mai mari de pacienți din grupul placebo au prezentat agravare a abceselor (23,0% comparativ cu respectiv 11,4%) și drenajul fistulelor (30,0 % comparativ cu respectiv 13,9%), comparativ cu cei din grupul Humira.

În săptămâna 12 față de momentul inițial s-au demonstrat ameliorări mai importante comparativ cu placebo ale calității vieții legate de sănătatea dermatologică specifică, măsurată prin Indicele Dermatologic privind Calitatea Vieții (DLQI, Studiile HS-I și HS-II), ale satisfacției globale a pacientului față de tratamentul medicamentos, măsurată prin Chestionarul de Satisfacție a pacientului – legat de medicamente (TSQM; Studiile HS-I și HS-II), precum și ale sănătății fizice, măsurată prin scorul componentei fizice a SF-36 (Studiul HS-I).

La pacienții cu cel puțin un răspuns parțial la Humira 40 mg pe săptămână în Săptămâna 12, rata HiSRC în Săptămâna 36 a fost mai mare la pacienții care au continuat Humira săptămânal decât la pacienții la care frecvența dozei a fost redusă la o dată la două săptămâni sau la care tratamentul a fost întrerupt (vezi Tabelul 20).

Tabelul 20: Procentul pacienților[a] care au atins HiSRC[b] în Săptămânile 24 și 36 după schimbarea tratamentului de la Humira administrat săptămânal în săptămâna 12

	Placebo (întrerupere tratament) N = 73	**Humira 40 mg o dată la două săptămâni N = 70**	**Humira 40 mg săptămânal N = 70**
Săptămâna 24	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
Săptămâna 36	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)

[a] Pacienți cu cel puțin un răspuns parțial la Humira 40 mg săptămânal după 12 săptămâni de tratament.

[b] Pentru pacienții care au îndeplinit criteriile specifice protocolului pentru pierderea răspunsului sau absența oricărei ameliorări s-a solicitat ieșirea din studii și au fost numărați ca pacienți fără răspuns la tratament.

În rândul pacienților care au răspuns cel puțin parțial în Săptămâna 12 și care au primit tratament săptămânal continuu cu Humira, rata HiSRC în Săptămâna 48 a fost de 68,3% și în Săptămâna 96 a fost 65,1%. Nu s-au înregistrat rezultate noi privind siguranța în timpul tratamentului cu o durată mai mare, cu Humira 40 mg săptămânal timp de 96 săptămâni.

Printre pacienții al căror tratament cu Humira a fost întrerupt în Săptămâna 12 în Studiile HS-I și HS-II, la 12 săptămâni după reintroducerea Humira 40 mg săptămânal rata HiSRC a revenit la niveluri similare cu cele observate înainte de întrerupere (56,0%).

Boală Crohn

Siguranța și eficacitate Humira au fost evaluate la peste 1500 pacienți cu boală Crohn activă moderată până la severă (Index de Activitate a bolii Crohn (IABC) ≥ 220 și ≤ 450) în studii placebo controlate dublu orb, randomizate. Au fost permise doze fixe concomitente de aminosalicilați, corticosteroizi și/sau imunomodulatoare și 80% din pacienți au primit în continuare cel puțin unul dintre aceste medicamente.

Inducerea remisiei clinice (definită ca IABC <150) a fost evaluată în două studii, studiul BC I (CLASSIC I) și studiul BC II (GAIN). La unul din patru grupuri de tratament din studiul BC I, au fost randomizați 299 pacienți fără antagoniști TNF; placebo în săptămâna 0 și 2, 160 mg Humira în Săptămâna 0 și 80 mg în Săptămâna 2, 80 mg în Săptămâna 0 și 40 mg în Săptămâna 2 și 40 mg în Săptămâna 0 și 20 mg în Săptămâna 2. În studiul BC II, 325 pacienți care nu au răspuns sau au avut intoleranță la infliximab au fost randomizați să primească ori 160 mg Humira în Săptămâna 0 și 80 mg în Săptămâna 2 sau placebo în Săptămâna 0 și 2. Cei care nu au răspuns de la început la tratament au fost excluși din studiu și de aceea acești pacienți nu au fost evaluați în continuare.

În studiul BC III (CHARM) a fost evaluată menţinerea remisiei clinice. În studiul BC III, 854 pacienţi au primit deschis 80 mg în Săptămâna 0 şi 40 mg în Săptămâna 2. În săptămâna 4, pacienţii au fost randomizaţi cu 40 mg la două săptămâni, 40 mg în fiecare săptămână, sau placebo, cu o durată totală a studiului de 56 săptămâni. Pacienţii cu răspuns clinic (scăderea IABC ≥ 70) în Săptămâna 4 au fost stratificaţi şi analizaţi separat de cei care nu au răspuns clinic în Săptămâna 4. Tratamentul cu corticosteroizi a fost permis după Săptămâna 8.

Inducerea remisiunii şi ratele răspunsului din studiile BC I şi BC II sunt prezentate în Tabelul 21.

Tabelul 21
Inducerea Remisiei Clinice şi Răspuns
(Procentul Pacienţilor)

	Studiul BC I: Pacienţi care nu au primit infliximab			**Studiul BC II: Pacienţi care au primit anterior infliximab**	
	Placebo N=74	**Humira 80/40 mg N=75**	**Humira 160/80 mg N=76**	**Placebo N=166**	**Humira 160/80 mg N=159**
Săptămâna 4					
Remisie clinică	12%	24%	36%*	7%	21%*
Răspuns clinic (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Toate valorile p sunt comparaţii pereche ale rapoartelor Humira *versus* placebo
* $p < 0,001$
** $p < 0,01$

Rate de remisie asemănătoare s-au observat în săptămâna 8 la tratamentele de iniţiere cu 160/80 mg şi 80/40 mg, iar în grupul 160/80 mg au fost notate mai frecvent reacţii adverse.

În studiul BC III, în Săptămâna 4, 58% (499/854) din pacienţi au avut răspuns clinic şi au fost evaluaţi în analiza iniţială. Din cei cu răspuns clinic în Săptămâna 4, 48% au fost expuşi anterior unui alt tratament anti TNF. Menţinerea remisiei şi ratele răspunsului clinic sunt prezentate în Tabelul 22. Rezultatele remisiei clinice au rămas relativ constante indiferent de expunerea anterioară la antagoniştii TNF.

În Săptămâna 56, s-a observat o scădere semnificativă statistic a numărului de spitalizări cauzate de boală şi a numărului de intervenţii chirurgicale la grupul tratat cu adalimumab comparativ cu grupul tratat cu placebo.

Tabelul 22
Menţinerea Remisiei Clinice şi Răspunsul
(Procentul Pacienţilor)

	Placebo	**40 mg Humira la două săptămâni**	**40 mg Humira săptămânal**
Săptămâna 26	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Remisie clinică	17%	40%*	47%*
Răspuns clinic (CR-100)	27%	52%*	52%*
Pacienţi cu remisie fără steroizi timp de > =90 zile[a]	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Săptămâna 56	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Remisie clinică	12%	36%*	41%*
Răspuns clinic (CR-100)	17%	41%*	48%*
Pacienţi cu remisie fără steroizi timp de >=90 zile[a]	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* $p < 0,001$ pentru Humira *versus* placebo comparaţii pereche ale rapoartelor
** $p < 0,02$ pentru Humira *versus* placebo comparaţii pereche ale rapoartelor
[a] Pentru cei care au primit de la început corticosteroizi

Din pacienţii care nu au răspuns în Săptămâna 4, 43% dintre pacienţii care au primit în continuare Humira, au răspuns până în Săptămâna 12, comparativ cu 30% dintre pacienţii care au primit în continuare placebo. Aceste rezultate arată că unii pacienţi care nu au răspuns până în Săptămâna 4 au beneficiat de continuarea tratamentului până în Săptămâna 12. Continuarea tratamentului mai mult de 12 săptămâni nu a avut ca rezultat un număr semnificativ mai mare de răspunsuri (vezi pct. 4.2).

117 din 276 pacienţi din studiul BC I şi 272 din 777 pacienţi din studiile BC II şi III, au fost monitorizaţi pe o perioadă de 3 ani de tratament deschis cu adalimumab. 88 şi respectiv 189 pacienţi au continuat să fie în remisie clinică. La 102 şi respectiv 233 pacienţi s-a menţinut răspunsul clinic (CR-100).

Calitatea vieţii

În studiile BC I şi BC II, îmbunătăţirea semnificativă statistic a indicelui total din chestionarul de evaluare a bolii intestinale privind semnele inflamatorii specifice bolii (IBDQ) a fost atinsă în Săptămâna 4 la pacienţii randomizaţi cu Humira 80/40 mg şi 160/80 mg, comparativ cu placebo şi a fost semnalată de asemenea, în studiul BC III, în Săptămâna 26 şi 56 la pacienţii din grupul adalimumab comparativ cu grupul placebo.

Colita ulcerativă

În studii randomizate, dublu-orb, placebo controlate, au fost evaluate siguranţa şi eficacitatea utilizării dozelor multiple de Humira la pacienţi adulţi cu colită ulcerativă acută forma moderată până la severă (scor Mayo de 6 până la 12 cu subscor endoscopic de 2 până la 3).

În studiul UC-I, 390 pacienţii randomizaţi care nu au utilizat anterior tratament cu antagonişti TNF, li s-a administrat fie placebo în Săptămâna 0 şi 2, o doză Humira 160 mg în Săptămâna 0 urmată de 80 mg în Săptămâna 2, fie o doză Humira 80 mg în Săptămâna 0 urmată de 40 mg în Săptămâna 2. După Săptămâna 2, pacienţii din ambele braţe cu adalimumab au utilizat 40 mg o dată la două săptămâni. Remisia clinică (definită ca scor Mayo ≤ 2, cu niciun subscor > 1) a fost evaluată în săptămâna 8.

În studiul UC-II, 248 pacienţi au utilizat Humira 160 mg în Săptămâna 0, 80 mg în Săptămâna 2 şi după aceea, 40 mg o dată la două săptămâni şi 246 pacienţi au utilizat placebo. Rezultatele clinice pentru iniţierea remisiei au fost evaluate în Săptămâna 8 şi pentru menţinerea remisiei în Săptămâna 52.

În studiul UC-I (18% versus 9% respectiv, p=0,031) şi studiul UC-II (17% versus 9% respectiv, p=0,019), pacienţii cărora li s-a administrat la iniţiere Humira 160/80 mg au obţinut remisie clinică versus placebo în Săptămâna 8 într-un procent mai mare semnificativ statistic. În studiul UC-II, numărul pacienţilor care au utilizat tratament cu Humira 21/41 (51%) şi care erau în remisie în Săptămâna 8, au fost în remisie şi în Săptămâna 52.

Rezultatele studiului UC-II pentru populaţia totală sunt prezentate în Tabelul 23.

Tabelul 23
Răspuns, Remisie şi Vindecarea mucoasei în Studiul UC-II
(Procentul pacienţilor)

	Placebo	**Humira 40 mg la două săptămâni**
Săptămâna 52	**N=246**	**N=248**
Răspuns clinic	18%	30%*
Remisie clinică	9%	17%*
Vindecarea mucoasei	15%	25%*
Remisie fără steroizi pentru ≥ 90 zile [a]	6% (N=140)	13% * (N=150)
Săptămâna 8 şi 52		
Răspuns susţinut	12%	24%**
Remisie susţinută	4%	8%*
Vindecarea mucoasei susţinută	11%	19%*

Remisia clinică este scor Mayo ≤ 2 cu niciun subscor > 1;
Răspunsul clinic reprezintă scăderea scorului Mayo cu ≥ 3 puncte şi ≥ 30% faţă de valoarea iniţială, plus scăderea subscorului de sângerare rectală [SSR] cu ≥ 1 sau o valoare absolută a SSR de 0 sau 1.
*p < 0,05 pentru Humira *versus* perechilor de comparaţie placebo
**p < 0,001 pentru Humira *versus* perechilor de comparaţie placebo
[a] Pentru aceia care au utilizat iniţial corticosteroizi

Dintre acei pacienţi care în săptămâna 8 au avut un răspuns clinic, în Săptămâna 52, 47% au răspuns la tratament, 29% au fost în remisie, 41% au avut mucoasa intestinală vindecată şi 20% au fost în remisie fără steroizi pentru ≥ 90 zile.

În studiul UC-II, aproximativ 40% dintre pacienţi nu au răspuns anterior la tratamentul cu anti-TNF infliximab. Eficacitatea adalimumab la acei pacienţi a fost scăzută comparativ cu cea la pacienţii care nu au utilizat anterior anti-TNF. Din numărul pacienţilor care nu au răspuns anterior la tratamentul cu anti-TNF, 3% a obţinut remisia în Săptămâna 52 în grupul care a utilizat placebo şi 10% în grupul tratat cu adalimumab.

Pacienţii din studiile UC-I şi UC-II au avut opţiunea să fie înrolaţi într-un studiu deschis extins pe termen lung (UC III). După 3 ani de tratament cu adalimumab, 75% (301/402) au continuat să fie în remisie clinică conform scorului parţial Mayo.

Rata spitalizării

Pe perioada a 52 săptămâni, în studiile UC-I şi UC-II, s-au observat rate scăzute ale spitalizării din orice cauze şi legate de CU pentru braţul de pacienţi trataţi cu adalimumab comparativ cu braţul de pacienţi trataţi cu placebo. În grupul pacienţilor trataţi cu adalimumab, numărul spitalizărilor de toate cauzele a fost 0,18 pe an-pacient comparativ cu 0,26 pe an-pacient în grupul de pacienţi trataţi cu placebo şi cifrele corespunzătoare pentru spitalizările legate de CU au fost de 0,12 pe an-pacient comparativ cu 0,22 pe an-pacient.

Calitatea vieţii

În studiul UC-II, tratamentul cu adalimumab a avut ca rezultat îmbunătăţirea scorului Chestionarului Bolilor Inflamatorii Intestinale (IBDQ).

Uveită

În două studii randomizate, dublu-orb, placebo controlate (UV I şi II) au fost evaluate siguranţa şi eficacitatea Humira la pacienţi adulţi cu panuveită posterioară, intermediară, non-infecţioasă, excluzându-se pacienţii cu uveită anterioară izolată. Pacienţii au primit placebo sau Humira cu o doză iniţială de 80 mg, urmată de 40 mg la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza iniţială. S-a acceptat administrarea concomitentă a unui imunosupresor non-biologic în doze fixe.

Studiu UV I a evaluat 217 pacienţi cu uveită activă chiar dacă au primit tratament cu corticosteroizi (prednison forma de administrare orală în doză de 10 până la 60 mg/zi). Toţi pacienţii au primit la data înrolării în studiu o doză standardizată de prednison de 60 mg/zi la 2 săptămâni, urmată de un program obligatoriu de scădere a dozei, cu întreruperea completă a tratamentului cu corticosteroizi până în Săptămâna 15.

Studiul UV II a evaluat 226 pacienţi cu uveită inactivă care au necesitat la momentul iniţial tratament cronic cu corticosteroizi (prednison forma de administrare orală 10 până la 35 mg/zi) pentru controlul bolii. Pacienţii au urmat ulterior un program obligatoriu de scădere a dozei, cu întreruperea completă a tratamentului cu corticosteroizi până în Săptămâna 19.

În ambele studii, criteriul final principal privind eficacitatea a fost "timpul până la apariţia eşecului la tratament". Eşecul la tratament a fost definit ca fiind rezultatul a mai multor elemente luând în considerare corioretinita inflamatorie şi/sau leziunile vasculare inflamatorii retiniene, celularitatea camerei anterioare (CA), corpului vitros (CV) şi acuitatea vizuală optimă corectată (AVCO).

Pacienţii care au terminat Studiul UV I şi UV II au fost eligibili pentru a fi înrolaţi într-o extensie a unui studiu necontrolat pe termen lung cu o durată planificată iniţial de 78 de săptămâni. Pacienţilor li s-a permis să continue utilizarea medicamentului de studiu după săptămâna 78 până când au putut avea acces la Humira.

Răspuns clinic

Rezultatele din ambele studii au demonstrat o reducere semnificativă statistic a riscului de eşec la tratament la pacienţii trataţi cu Humira comparativ cu pacienţii care au primit placebo (vezi Tabelul 24). Ambele studii au demonstrat un efect precoce şi susţinut al Humira asupra ratei de eşec la tratament comparativ cu placebo (vezi fig. 2).

Tabelul 24
Timpul până la apariţia eşecului la tratament în Studiile UV I şi UV II

Analiză **Tratament**	**N**	**Eşec** **N (%)**	**Timp median până la eşec (luni)**	**SR[a]**	**IC 95% pentru RH[a]**	**Valoare *p*[b]**
Timpul până la apariţia eşecului la tratament în săptămâna 6 sau după, în Studiul UV I						
Analiză primară (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36- 0,70	< 0,001
Timpul până la apariţia eşecului la tratament în săptămâna 2 sau după, în Studiul UV II						
Analiză primară (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8.3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE[c]	0,57	0,39- 0,84	0,004

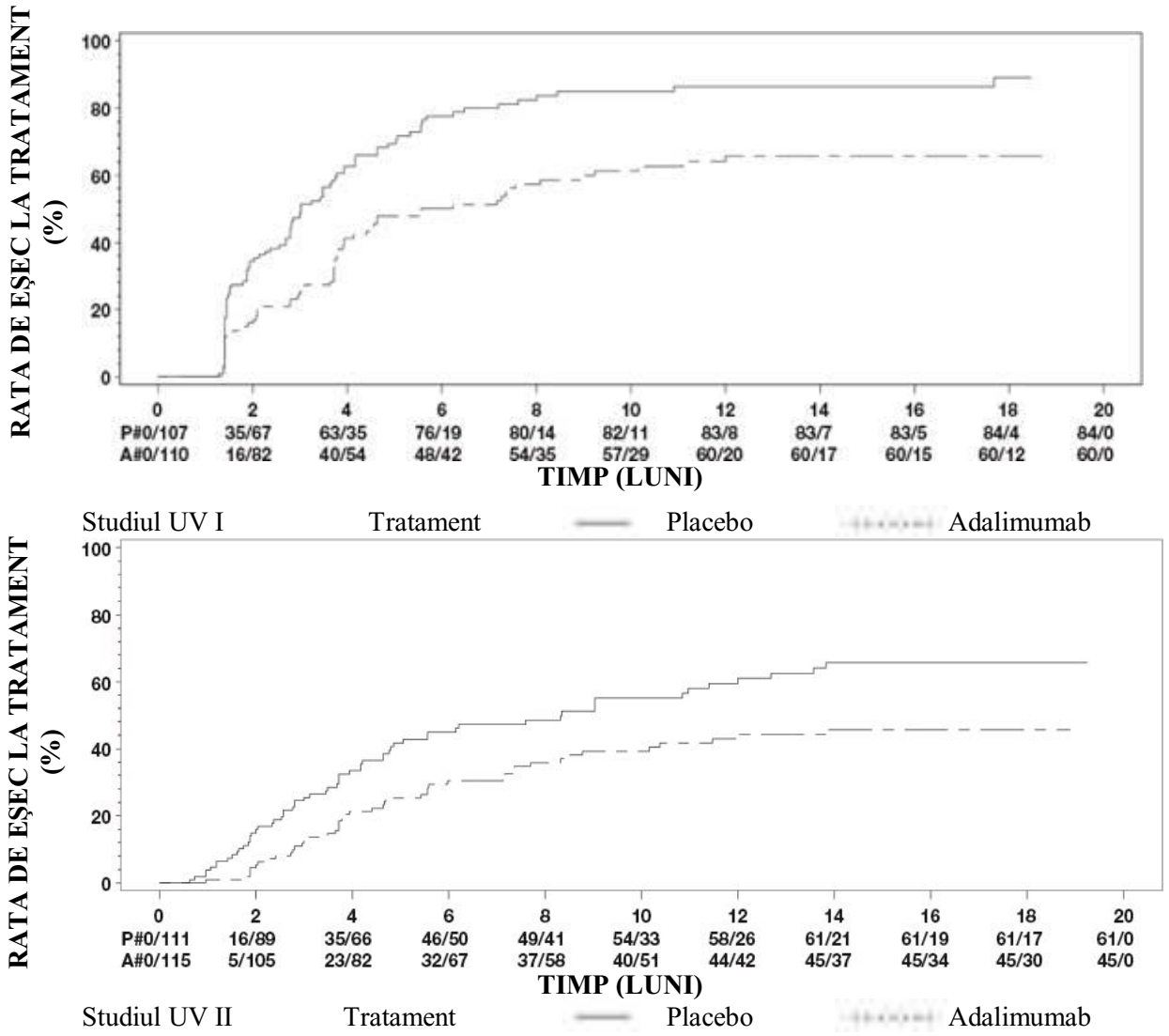
Notă: Eşecul la tratament în Săptămâna 6 sau după (Studiul UV I), sau în Săptămâna 2 sau după (Studiul UV II), a fost înregistrat ca eveniment. Întreruperile tratamentului din alte cauze în afară de eşec la tratament au fost înregistrate la momentul întreruperii tratamentului.

[a] SR pentru adalimumab comparativ cu placebo al scăderii proporţionale a riscului având ca factor tratamentul

[b] Valoare *p* din testul de tip log rank.

[c] NE = nu pot fi estimate. Mai puţin de jumătate din subiecţii cu risc au avut un eveniment.

Figura 2: Curbele Kaplan-Meier sumarizând timpul până la eșec la tratament în Săptămâna 6 sau după (Studiul UV A) sau în Săptămâna 2 sau după (Studiul UV II)



Notă: P# = Placebo (Număr al Evenimentelor/Număr la Risc); A# = HUMIRA (Număr al Evenimentelor/Număr la Risc).

În Studiul UV I s-au observat, pentru fiecare componentă a eșecului la tratament, diferențe semnificative statistic în favoarea adalimumab comparativ cu placebo. În Studiul UV II, s-au observat diferențe semnificative statistic doar pentru acuitatea vizuală, dar celelalte componente au fost din punct de vedere numeric în favoarea adalimumab.

Din cei 424 subiecți incluși în faza de extensie ne-controlată pe termen lung a Studiilor UV I și UV II, 60 subiecți au fost considerați neeligibili (de exemplu din cauza deviațiilor sau din cauza complicațiilor secundare retinopatiei diabetice, din cauza intervenției chirurgicale de cataractă sau vitrectomiei) și au fost excluși din analiza primară privind eficacitatea. Din cei 364 de pacienți rămași, 269 (74%) pacienți evaluabili au atins 78 săptămâni de tratament deschis cu adalimumab. Pe baza evaluării datelor observate, 216 (80,3%) au fost în stare de repaus al bolii (fără leziuni inflamatorii active, celularitatea CA ≤ 0,5 +, CV ≤ 0,5 +) utilizând concomitent corticosteroizi în doze ≤ 7,5 mg pe zi iar 178 (66,2%) au fost în stare de repaus fără utilizare de corticosteroizi. În săptămâna 78 AVCO a fost fie îmbunătățită, fie menținută (deteriorare < 5 litere) la 88,6% din cazuri. Datele după Săptămâna 78 au fost în general în concordanță cu aceste rezultate, dar numărul de subiecți înrolați a scăzut după această dată. În general, dintre pacienții care au întrerupt studiul, 18% au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse și 8% din cauza răspunsului insuficient la tratamentul cu adalimumab.

Calitatea vieţii

Rezultatele raportate de către pacienţi cu privire la funcţia vizuală au fost măsurate, în ambele studii clinice, folosindu-se chestionarul NEI VFQ-25. În Studiul UV I, majoritatea subscorurilor au fost în favoarea Humira din punct de vedere numeric, cu diferenţe medii semnificative statistic pentru acuitatea vizuală în general, durerea oculară, vederea de aproape, sănătatea mintală şi scorul total şi, în Studiul UV II, pentru acuitatea vizuală în general şi sănătatea mintală. În Studiul UV I, efectele legate de acuitatea vizuală nu au fost în favoarea Humira din punct de vedere numeric pentru vederea cromatică şi, în Studiul UV II, pentru vederea cromatică, vedere periferică şi vederea de aproape.

Imunogenitate

Formarea anticorpilor anti-adalimumab este asociată cu creşterea clearance-ului şi reducerea eficacităţii adalimumabului. Aparent nu există o legătură între prezenţa anticorpilor anti-adalimumab şi apariţia evenimentelor adverse.

Pacienţii din Studiile I, II şi III privind poliartrita reumatoidă au fost testaţi repetat, în perioada cuprinsă între luna 6 şi luna 12, în vederea depistării apariţiei anticorpilor faţă de adalimumab. În studiile pivot, au fost identificaţi anticorpi anti-adalimumab la 5,5% (58/1053) dintre pacienţi trataţi cu adalimumab, faţă de 0,5% (2/370) cărora li se administra placebo. În cazul pacienţilor cărora nu li s-a administrat concomitent metotrexat, incidenţa a fost de 12,4%, faţă de 0,6% atunci când adalimumab a fost utilizat ca medicaţie suplimentară metotrexatului.

La pacienţii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară cu vârsta de 4 ani până la 17 ani, au fost identificaţi anticorpi anti-adalimumab la 15,8% (27/171) dintre pacienţii trataţi cu adalimumab. În cazul pacienţilor cărora nu li s-a administrat concomitent metotrexat, incidenţa a fost de 25,6% (22/86), faţă de 5,9% (5/85) atunci când adalimumab a fost utilizat ca medicaţie suplimentară metotrexatului. La pacienții cu artrită juvenilă forma poliarticulară cu vârsta de 2 până la < 4 ani sau cu vârsta de 4 ani și peste, cu greutatea <15 kg, au fost identificați anticorpi anti-adalimumab la 7% (1/15) dintre pacienți și unui pacient i s-a administrat metotrexat.

La pacienţii cu artrită asociată entezitei, anticorpi anti-adalimumab au fost identificaţi la 10,9% (5/46) dintre pacienţii care au utilizat tratament cu adalimumab. În cazul pacienţilor cărora nu li s-a administrat concomitent metotrexat, incidenţa a fost de 13,6% (3/22), faţă de 8,3% (2/24) atunci când adalimumab a fost utilizat ca medicaţie suplimentară metotrexatului.

La pacienţii cu artrită psoriazică, au fost identificaţi anticorpi anti-adalimumab la 38/376 subiecţi (10%) trataţi cu adalimumab. La pacienţii care nu au primit metotrexat concomitent, incidenţa a fost de 13,5% (24/178 subiecţi), comparativ cu 7% (14 din 198 subiecţi) atunci când adalimumab a fost utilizat ca medicaţie suplimentară metotrexatului.

La pacienţii cu spondilită anchilozantă au fost identificaţi anticorpii anti-adalimumab la 17/204 subiecţi (8,3%) trataţi cu adalimumab. La pacienţii care nu au primit metotrexat concomitent, incidenţa a fost de 16/185 (8,6%), comparativ cu 1/19 (5,3%) atunci când adalimumab a fost utilizat ca medicaţie suplimentară metotrexatului.

La pacienții cu spondilartrită axială fără dovadă radiologică, au fost identificați anticorpi anti-adalimumab la 8/152 subiecți (5,3%) tratați fără întrerupere cu adalimumab.

La pacienţii cu boala Crohn, anticorpii anti-adalimumab au fost identificaţi la 7/269 subiecţi (2,6%), iar la pacienţii cu colită ulcerativă, anticorpii anti-adalimumab au fost identificaţi la 19/487 subiecţi (3,9%).

La pacienţii adulţi cu psoriazis, anticorpii anti-adalimumab au fost identificaţi la 77/920 subiecţi trataţi cu adalimumab în monoterapie (8,4%).

La pacienţii adulţi cu placarde psoriazice care au urmat tratament de lungă durată cu adalimumab administrat în monoterapie şi care au participat la studiul privind întreruperea şi reluarea tratamentului, incidenţa anticorpilor anti-adalimumab după reluarea tratamentului (11 din 482 subiecţi, 2,3%) a fost similară cu incidenţa anticorpilor observată înainte de întreruperea tratamentului (11 din 590 subiecţi, 1,9%).

La pacienții copii și adolescenți cu psoriazis, anticorpi anti-adalimumab au fost identificați la 5/38 subiecți (13%) cărora li s-a administrat 0,8 mg/kg adalimumab în monoterapie.

La pacienţii cu hidradenită supurativă moderată până la severă, anticorpi anti-adalimumab au fost identificaţi la 10/99 subiecţi (10,1%) cărora li s-a administrat adalimumab.

La pacienţii copii şi adolescenţi cu boală Crohn activă, forma moderată până la severă, incidenţa apariţiei anticorpilor anti-adalimumab la pacienţii cărora li s-a administrat adalimumab a fost de 3,3%.

La pacienţii adulți cu uveită non-fecţioasă, anticorpii anti-adalimumab au fost identificaţi la 4,8% (12/249) dintre pacienţii cărora li s-a administrat adalimumab.

La pacienții copii și adolescenți cu colită ulcerativă activă, forma moderată până la severă, rata de dezvoltare a anticorpilor anti-adalimumab la pacienții cărora li s-a administrat adalimumab a fost de 3%.

Deoarece analiza imunogenităţii este specifică medicamentului, comparaţia ratelor apariţiei anticorpilor cu cele pentru celelalte medicamente nu este relevantă.

Copii şi adolescenţi

Artrită juvenilă idiopatică

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară (AJIp)

Siguranţa şi eficacitatea Humira la copii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară activă sau în curs, care au avut o varietate de debut a AJI (cel mai frecvent poliartrită cu factor reumatoid negativ sau pozitiv şi oligoartrită extinsă) au fost evaluate în două studii (AJIp I şi II).

AJIp I

Au fost studiate siguranţa şi eficacitatea administrării Humira într-un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb, grup paralel la 171 copii (cu vârsta 4-17 ani) cu AJI forma poliarticulară. În faza de preincludere deschisă (OL LI) pacienţii au fost împărţiţi în două grupuri, grupul care a primit tratament cu MTX (metotrexat) şi grupul fără tratament concomitent cu MTX. Pacienţii din grupul fără tratament concomitent cu MTX, fie nu primiseră anterior MTX, fie au întrerupt tratamentul cu MTX cu cel puţin două săptămâni anterior administrării medicamentului de studiu. Pacienţii au primit doza nemodificată de medicamente AINS şi/sau prednison (≤ 0,2 mg/kg/zi sau maxim 10 mg/zi). În faza OL LI, toţi pacienţii au primit Humira 24 mg/m^2 până la doza maximă de 40 mg, la două săptămâni timp, de 16 săptămâni. Clasificarea pacienţilor în funcţie de vârstă, doza minimă, mediană şi maximă administrată în timpul fazei OL LI este prezentată în Tabelul 25.

Tabelul 25
Clasificarea pacienţilor în funcţie de vârstă şi doza de adalimumab primită în timpul fazei OL LI

Grup de vârstă	Număr de pacienţi la faza iniţială n (%)	Doza minimă, mediană şi maximă
4–7 ani	31 (18,1)	10,20 şi 25 mg
8–12 ani	71 (41,5)	20,25 şi 40 mg
13–17 ani	69 (40,4)	25,40 şi 40 mg

Pacienţii au avut răspuns ACR 30 pediatric în Săptămâna 16 au îndeplinit condiţiile să fie randomizaţi în faza dublu orb (DO) şi au primit fie Humira 24 mg/m^2 până la doza maximă de 40 mg fie placebo, o dată la două săptămâni timp de 32 săptămâni suplimentare, sau până la reactivarea bolii. Criteriile care definesc reactivarea bolii sunt înrăutăţirea cu ≥ 30% de la faza iniţială a ≥ 3 din 6 criterii ale scorului ACR pediatric, ≥ 2 articulaţii active şi o îmbunătăţire cu > 30% a cel mult 1 din 6 criterii. După 32 săptămâni sau după reactivarea bolii, pacienţii au îndeplinit condiţiile să fie înrolaţi în faza deschisă prelungită.

Tabelul 26
Răspuns ACR 30 pediatric în studiul AJI forma poliarticulară

Stadiu	MTX		Fără MTX	
Fază				
OL-LI 16 săptămâni				
Răspuns ACR 30 pediatric (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Rezultatele eficacităţii				
Dublu orb 32 săptămâni	Humira/MTX (N=38)	Placebo/MTX (N=37)	Humira (N=30)	Placebo (N=28)
Reactivarea bolii la sfârşitul celor 32 săptămâni[a] (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37)[b]	43,3% (13/30)	71,4% (20/28)[c]
Timp median până la reactivarea bolii	>32 săptămâni	20 săptămâni	>32 săptămâni	14 săptămâni

[a] Răspuns ACR 30/50/70 pediatric în săptămâna 48 semnificativ mai mare faţă de cel al pacienţilor din grupul placebo.
[b] p=0,015
[c] p=0,031

Printre pacienţii care au răspuns în Săptămâna 16 (n=144), răspunsul ACR 30/50/70/90 pediatric s-a menţinut până la şase ani, în faza deschisă, la pacienţii care au primit Humira pe parcursul studiului. În total 19 subiecţi, dintre care 11 din grupul de vârstă între 4 şi 12 ani la momentul iniţierii şi 8 din grupul de vârstă între 13 şi 17 ani la momentul iniţierii, au primit tratament timp de 6 ani sau mai mult.

În general, răspunsurile au fost mai bune şi doar la câţiva pacienţi au apărut anticorpii atunci când au utilizat tratament asociat Humira cu MTX, în comparaţie cu Humira în monoterapie. Luând în considerare aceste rezultate, se recomandă utilizarea Humira în asociere cu MTX şi utilizarea Humira în monoterapie la pacienţii pentru care utilizarea MTX nu este recomandată (vezi pct. 4.2).

AIJp II

Siguranţa şi eficacitatea Humira au fost evaluate într-un studiu multicentric deschis la 32 copii (cu vârsta între 2 şi 4 ani, sau cu vârsta de 4 ani şi peste şi cu greutatea < 15 kg) cu AJI forma poliarticulară activă moderată până la severă. Pacienţilor li s-a administrat Humira 24 mg/m^2 suprafaţă corporală (SC) până la maxim 20 mg la două săptămâni ca doză unică, injecţie subcutanată timp de cel puţin 24 săptămâni. În timpul studiului majoritatea pacienţilor a utilizat concomitent metotrexat, s-a raportat că puţini au utilizat corticosteroizi sau AINS.

În Săptămâna 12 şi Săptămâna 24, răspunsul PedACR30 a fost 93,5% şi respectiv 90%, utilizând datele observate. Procentul pacienţilor cu PedACR50/70/90 în Săptămâna 12 şi Săptămâna 24 a fost 90,3%/61,3%/38,7% şi respectiv 83,3%/73,3%/36,7%. Printre cei care au răspuns (ACR pediatric 30) în Săptămâna 24 (n = 27 din 30 de pacienți), în faza extinsă deschisă, la pacienții cărora li s-a administrat Humira în toată această perioadă de timp, răspunsurile ACR 30 pediatric s-au menținut timp de până la 60 de săptămâni. În general, 20 pacienţi au fost tratați timp de 60 săptămâni sau mai mult.

Artrită asociată entezitei

Siguranţa şi eficacitatea Humira au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb la 46 pacienţi copii (cu vârsta de 6 ani până la 17 ani) cu artrită asociată entezitei moderată. Pacienții au fost randomizaţi să li se administreze o dată la două săptămâni timp de 12 săptămâni, fie Humira 24 mg/m^2 suprafaţă corporală (SC) până la maxim 40 mg, fie placebo. Perioada dublu-orb a fost urmată de o perioadă deschisă timp în care pacienţii au utilizat Humira 24 mg/m^2 suprafaţă corporală (SC) până la maxim 40 mg o dată la două săptămâni timp de încă 192 săptămâni. Criteriul final principal a fost cât s-a modificat procentual de la Faza inițială până în Săptămâna 12 în ceea ce priveşte numărul articulaţiilor active cu artrită (edem nu din cauza deformării sau a articulaţiilor care au pierdut mobilitatea plus şi/sau sensibilitate) care a fost realizat cu o scădere medie de -62,6% (modificare medie procentuală -88,9%) la grupul care a utilizat Humira comparativ cu -11,6 (modificare medie procentuală -50%) la pacienţii care au primit placebo. Îmbunătăţirea în ceea ce priveşte numărul de articulaţii active cu artrită s-a menţinut pe întreaga perioadă deschisă până în Săptămâna 156 pentru 26 din 31 pacienți (84%) din grupul Humira care au rămas în studiu. Deşi nu este semnificativ statistic, majoritatea pacienţilor au demonstrat o îmbunătăţire clinică a criteriilor finale secundare cum sunt numărul de localizări a entezitei, numărul de articulaţii atribuite, numărul articulațiilor umflate, răspuns PedACR 50 şi răspuns PedACR 70.

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

Eficacitatea Humira a fost evaluată într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu 114 pacienți copii și adolescenți cu vârsta începând de la 4 ani, cu psoriazis în plăci cronic, sever (definit printr-un scor de evaluare globală a medicului (PGA) ≥ 4 sau > 20% interesare a suprafeţei corporale (BSA) sau > 10% interesare BSA cu leziuni foarte groase, sau PASI ≥ 20, sau PASI ≥ 10 cu interesare facială, genitală sau palmară/plantară relevantă clinic) care nu au răspuns corespunzător la tratament topic și helioterapie sau fototerapie.

Pacienților li s-a administrat Humira 0,8 mg/kg o dată la două săptămâni (până la 40 mg), 0,4 mg/kg o dată la două săptămâni (până la 20 mg), sau metotrexat 0,1 – 0,4 mg/kg săptămânal (până la 25 mg). În Săptămâna16, mai mulți pacienți randomizați la Humira 0,8 mg/kg au avut răspuns pozitiv de eficacitate (de exemplu PASI 75) decât cei randomizați la 0,4mg/kg o dată la două săptămâni sau metotrexat.

Tabelul 27: Rezultatele de eficacitate la 16 săptămâni pentru psoriazis în plăci la copii și adolescenți

	MTX[a] N=37	Humira 0,8mg/kg o dată la două săptămâni N=38
PASI 75[b]	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: Normal/minim[c]	15 (40,5%)	23 (60,5%)
[a] MTX = metotrexat [b] P=0,027, Humira 0,8 mg/kg comparativ cu MTX [c] P=0,083, Humira 0,8 mg/kg comparativ cu MTX		

Pacienții care au obținut PASI 75 și PGA normal sau minim au întrerupt tratamentul timp de până la 36 săptămâni și au fost monitorizați pentru pierderea controlului asupra bolii (de exemplu o agravare a PGA cu cel puțin 2 grade). Pacienții au primit apoi tratament cu adalimumab 0,8 mg/kg o dată la două

săptămâni pentru încă 16 săptămâni şi ratele de răspuns observate în timpul reluării tratamentului au fost similare cu cele din perioada dublu-orb anterioară: răspuns PASI 75 de 78,9% (15 din 19 subiecți) şi PGA normal sau minim de 52,6% (10 din 19 subiecți).

În perioada deschisă a studiului, răspunsurile PASI 75 şi PGA normal sau minim au fost menținute timp de până la încă 52 săptămâni fără noi semnale privind siguranţa.

Hidradenită supurativă la adolescenți

Nu s-a desfăşurat niciun studiu clinic cu Humira la pacienții adolescenți cu HS. Eficacitatea utilizării adalimumab în tratamentul pacienților adolescenți cu HS a fost stabilită bazându-se pe eficacitatea demonstrată şi pe relația expunere-răspuns la pacienții adulți cu HS şi pe probabilitatea că evoluția bolii, fiziopatologia şi efectele medicamentului sunt substanțial similare cu cele ale pacienților adulți la aceleași niveluri de expunere. Siguranța dozei de adalimumab recomandată la populația de adolescenți cu HS se bazează pe profilul de siguranță al adalimumab în toate indicațiile, atât la pacienții adulți cât şi la pacienții adolescenți, la doze similare sau la doze administrate cu o frecvență mai mare (vezi pct. 5.2).

Boală Crohn la copii

Humira a fost evaluat într-un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb conceput pentru a evalua eficacitatea şi siguranţa tratamentului de inducţie şi de întreţinere cu doze în funcţie de greutatea corporală (< 40 kg sau ≥ 40 kg) la 192 copii şi adolescenţi cu vârste cuprinse între 6 şi 17 ani (inclusiv), cu boală Crohn moderată până la severă (BC), definită ca Index de Activitate a Bolii Crohn la copii (IABC) scor > 30. Trebuie ca pacienţii să nu fi răspuns la tratamentul convenţional (inclusiv un corticosteroid şi/sau un imunomodulator) pentru BC. Pacienţii trebuie să fi pierdut anterior răspunsul sau să aibă intoleranţă la infliximab.

Toţi pacienţii au primit tratament de inducţie deschis, cu o doză în funcţie de greutatea lor corporală iniţială: 160 mg în Săptămâna 0 şi 80 mg în Săptămâna 2 pentru pacienţii ≥ 40 kg şi 80 mg şi 40 mg, respectiv, pentru pacienţii < 40 kg.

În Săptămâna 4, pacienţii au fost randomizaţi 1:1 în funcţie de greutatea corporală la timp respectiv pentru a stabili doza redusă sau doza standard de întreţinere cum sunt prezentate în Tabelul 28.

Tabelul 28
Tratament de întreţinere

Greutatea pacientului	**Doză redusă**	**Doză standard**
< 40 kg	10 mg la două săptămâni	20 mg la două săptămâni
≥ 40 kg	20 mg la două săptămâni	40 mg la două săptămâni

Rezultatele eficacităţii

Criteriul principal final de evaluare a fost remisia clinică în săptămâna 26, definită ca scorul IABC ≤ 10.

Remisia clinică şi răspunsul clinic (definit ca reducere a scorului IABC de cel puţin 15 puncte faţă de valoarea iniţială) sunt prezentate în Tabelul 29. Rata de întrerupere a corticosteroizilor sau a medicamentelor imunomodulatoare sunt prezentate în Tabelul 30.

Tabelul 29 Studiul BC la copii Remisie clinică şi Răspuns IABC			
	Doză standard 40/20 mg la două săptămâni N = 93	**Doză redusă 20/10 mg la două săptămâni N = 95**	**Valoare p***
Săptămâna 26			
Remisie clinică	38,7%	28,4%	0,075
Răspuns clinic	59,1%	48,4%	0,073
Săptămâna 52			
Remisie clinică	33,3%	23,2%	0,100
Răspuns clinic	41,9%	28,4%	0,038
* valoare p pentru Doza standard de comparaţie *versus* Doza redusă.			

Tabelul 30 Studiul BC la copii Întreruperea corticosteroizilor sau a medicamentelor imunomodulatoare şi remisia fistulei			
	Doza standard 40/20 mg la două săptămâni	**Doză redusă 20/10 mg la două săptămâni**	**Valoare p[1]**
Întreruperea corticosteroizilor	**N= 33**	**N=38**	
Săptămâna 26	84,8%	65,8%	0,066
Săptămâna 52	69,7%	60,5%	0,420
Întreruperea medicamentelor imunomodulatoare [2]	**N=60**	**N=57**	
Săptămâna 52	30,0%	29,8%	0,983
Remisia fistulei[3]	**N=15**	**N=21**	
Săptămâna 26	46,7%	38,1%	0,608
Săptămâna 52	40%	23,8%	0,303

[1] valoarea p pentru doza standard de comparaţie *versus* doza redusă.

[2] Tratamentul cu medicamente imunosupresante trebuie întrerupt în sau după Săptămâna 26, numai la recomandarea investigatorului dacă pacientul a întrunit criteriile de răspuns clinic.

[3] definit ca închidere a tuturor fistulelor care au fost drenate la momentul iniţial la cel puţin 2 vizite consecutive post-iniţiale

Creşteri semnificative statistic (ameliorare) faţă de valorile iniţiale în Săptămâna 26 şi 52 în Indicele de Masă Corporală şi viteza de creştere în înălţime au fost observate la ambele grupuri de tratament.

Ameliorări statistice şi clinice semnificative faţă de valorile iniţiale au fost de asemenea observate în ambele grupuri de tratament pentru parametri de calitate a vieţii (inclusiv IMPCT III).

O sută de pacienţi (n=100) din studiul BC la copii şi adolescenţi au continuat într-un studiu deschis de extensie pe termen lung. După 5 ani de tratament cu adalimumab, 74,0% (37/50) din cei 50 pacienţi rămaşi în studiu au continuat să fie în remisiune clinică şi 92,0% (46/50) din pacienţi au continuat să aibă un răspuns clinic conform IABC.

Colita ulcerativă la copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Humira au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, la 93 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 5 și 17 ani cu colită ulcerativă moderată până la severă (scor Mayo de 6 până la 12 cu subscor endoscopic de 2 până la 3 puncte, confirmat prin endoscopie citită central), care nu au avut un răspuns adecvat sau care au intoleranță la tratamentul convențional. Aproximativ 16% dintre pacienții din studiu nu au răspuns la tratamentul anti-TNF

anterior. Pacienților cărora li s-au administrat corticosteroizi la înscriere li s-a permis să reducă tratamentul cu corticosteroizi după Săptămâna 4.

În perioada de inducție a studiului, 77 de pacienți au fost randomizați în raport de 3:2 pentru a primi tratament cu Humira în regim dublu-orb la o doză de inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2; sau o doză de inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0, placebo în Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2. Ambele grupuri au primit 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în Săptămâna 4 și Săptămâna 6. După o modificare a designului studiului, ceilalți 16 pacienți care s-au înscris în perioada de inducție au primit tratament în regim deschis cu Humira la o doză de inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2.

În săptămâna 8, 62 de pacienți care au avut un răspuns clinic conform scorului parțial Mayo (PMS; definit ca o scădere a PMS ≥ 2 puncte și $\geq 30\%$ față de valoarea inițială) au fost randomizați în mod egal pentru a primi tratament de întreținere în regim dublu-orb cu Humira la o doză de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în fiecare săptămână sau o doză de întreținere de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni. Înainte de modificarea designului studiului, încă 12 pacienți care au avut un răspuns clinic conform PMS au fost randomizați pentru a primi placebo, dar nu au fost incluși în analiza de confirmare a eficacității.

Reactivarea bolii a fost definită ca o creștere a PMS de cel puțin 3 puncte (la pacienții cu PMS de 0 până la 2 în Săptămâna 8), de cel puțin 2 puncte (la pacienții cu PMS de 3 până la 4 în Săptămâna 8) sau de cel puțin 1 punct (la pacienții cu PMS de 5 până la 6 în Săptămâna 8).

Pacienții care au îndeplinit criteriile pentru reactivarea bolii în sau după Săptămâna 12 au fost randomizați pentru a primi o doză de re-inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) sau o doză de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) și au continuat să primească ulterior doza de întreținere respectivă.

Rezultatele privind eficacitatea

Criteriile finale primare de evaluare a studiului au fost remisia clinică conform PMS (definită ca PMS ≤ 2 și niciun subscor individual > 1) în Săptămâna 8 și remisia clinică conform FMS (scorul complet Mayo) (definită ca un scor Mayo ≤ 2 și niciun subscor individual > 1) în Săptămâna 52 la pacienții care au obținut un răspuns clinic conform PMS în Săptămâna 8.

Ratele de remisie clinică conform PMS în Săptămâna 8 pentru pacienții din fiecare grup cu doză de inducție de Humira în regim dublu-orb sunt prezentate în Tabelul 31.

Tabelul 31: Remisia clinică conform PMS la 8 săptămâni

	Humira[a] Maximum 160 mg în Săptămâna 0/Placebo în Săptămâna 1 N=30	**Humira[b, c] Maximum 160 mg în Săptămâna 0 și Săptămâna 1** N=47
Remisie clinică	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)
[A] Humira 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0, placebo în Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 [b] Humira 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 [c] Fără a include doza de inducție în regim deschis de Humira de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 Nota 1: ambele grupuri cu doză de inducție au primit 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în Săptămâna 4 și Săptămâna 6 Nota 2: s-a considerat că pacienții cu valori lipsă în Săptămâna 8 nu au îndeplinit criteriul final de evaluare		

În Săptămâna 52, remisia clinică conform FMS la pacienții care au avut un răspuns în Săptămâna 8, răspunsul clinic conform FMS (definit ca o scădere a scorului Mayo ≥ 3 puncte şi ≥ 30% față de valoarea inițială) la pacienții care au avut un răspuns în Săptămâna 8, vindecarea mucoasei (definită ca subscor endoscopic Mayo ≤ 1) la pacienții care au avut un răspuns în Săptămâna 8, remisia clinică conform FMS la pacienții în remisie în Săptămâna 8 și proporția subiecților în remisie fără corticosteroizi conform FMS la pacienții care au avut un răspuns în Săptămâna 8 au fost evaluate la pacienții care au primit doze de întreținere de Humira în regim dublu-orb de maximum 40 mg la două săptămâni (0,6 mg/kg) și de maximum 40 mg în fiecare săptămână (0,6 mg/kg) (Tabelul 32).

Tabelul 32: Rezultatele privind eficacitatea la 52 de săptămâni

	Humira[a] Maximum 40 mg la două săptămâni N=31	**Humira[b] Maximum 40 mg în fiecare săptămână** N=31
Remisie clinică la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în Săptămâna 8	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Răspuns clinic la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în Săptămâna 8	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Vindecarea mucoasei la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în Săptămâna 8	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Remisie clinică la pacienții în remisie conform PMS în Săptămâna 8	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Remisie fără corticosteroizi la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în Săptămâna 8[c]	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)
[a] Humira 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni [b] Humira 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în fiecare săptămână [C] La pacienții cărora li s-au administrat concomitent corticosteroizi la momentul inițial Notă: s-a considerat că pacienții cu valori lipsă în Săptămâna 52 sau care au fost randomizați pentru a primi tratament de re-inducție sau de întreținere nu au avut un răspuns conform criteriilor finale de evaluare pentru Săptămâna 52		

Criteriile de evaluare exploratorie suplimentare privind eficacitatea au inclus răspunsul clinic conform Indexului de activitate al colitei ulcerative la copii și adolescenți (PUCAI) (definit ca o scădere a PUCAI ≥ 20 de puncte față de valoarea inițială) și remisia clinică conform PUCAI (definită ca PUCAI < 10) în Săptămâna 8 și Săptămâna 52 (Tabelul 33).

Tabelul 33: Rezultatele privind criteriile de evaluare exploratorie conform PUCAI

	Săptămâna 8	
	Humira[a] Maximum 160 mg în Săptămâna 0/Placebo în Săptămâna 1 N=30	**Humira[b,c] Maximum 160 mg în Săptămâna 0 și Săptămâna 1** N=47
Remisie clinică conform PUCAI	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Răspuns clinic conform PUCAI	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	Săptămâna 52	
	Humira[d] Maximum 40 mg la două săptămâni N=31	**Humira[e] Maximum 40 mg în fiecare săptămână** N=31
Remisie clinică conform PUCAI la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în Săptămâna 8	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Răspuns clinic conform PUCAI la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în Săptămâna 8	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)
[a] Humira 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0, placebo în Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 [b] Humira 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 [c] Fără a include doza de inducție în regim deschis de Humira de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 [d] Humira 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni [e] Humira 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în fiecare săptămână Nota 1: ambele grupuri cu doză de inducție au primit 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în Săptămâna 4 și Săptămâna 6 Nota 2: S-a considerat că pacienții cu valori lipsă în Săptămâna 8 nu au îndeplinit criteriile finale de evaluare Nota 3: s-a considerat că pacienții cu valori lipsă în Săptămâna 52 sau care au fost randomizați pentru a primi tratament de re-inducție sau de întreținere nu au avut un răspuns conform criteriilor finale de evaluare pentru Săptămâna 52		

Dintre pacienții tratați cu Humira care au primit tratament de re-inducție în timpul perioadei de întreținere, 2/6 (33%) au obținut un răspuns clinic conform FMS în Săptămâna 52.

Calitatea vieții

S-au observat ameliorări semnificative din punct de vedere clinic față de valoarea inițială pentru IMPACT III și pentru scorurile WPAI (Scăderea productivității muncii și limitarea activităților) la grupurile tratate cu Humira.

S-au observat creșteri (ameliorări) semnificative din punct de vedere clinic față de valoarea inițială ale vitezei de creștere în înălțime la grupurile tratate cu adalimumab și creșteri (ameliorări) semnificative din punct de vedere clinic față de valoarea inițială ale indicelui de masă corporală la subiecții cărora li s-a administrat o doză mare de întreținere de maximum 40 mg (0,6 mg/kg) în fiecare săptămână.

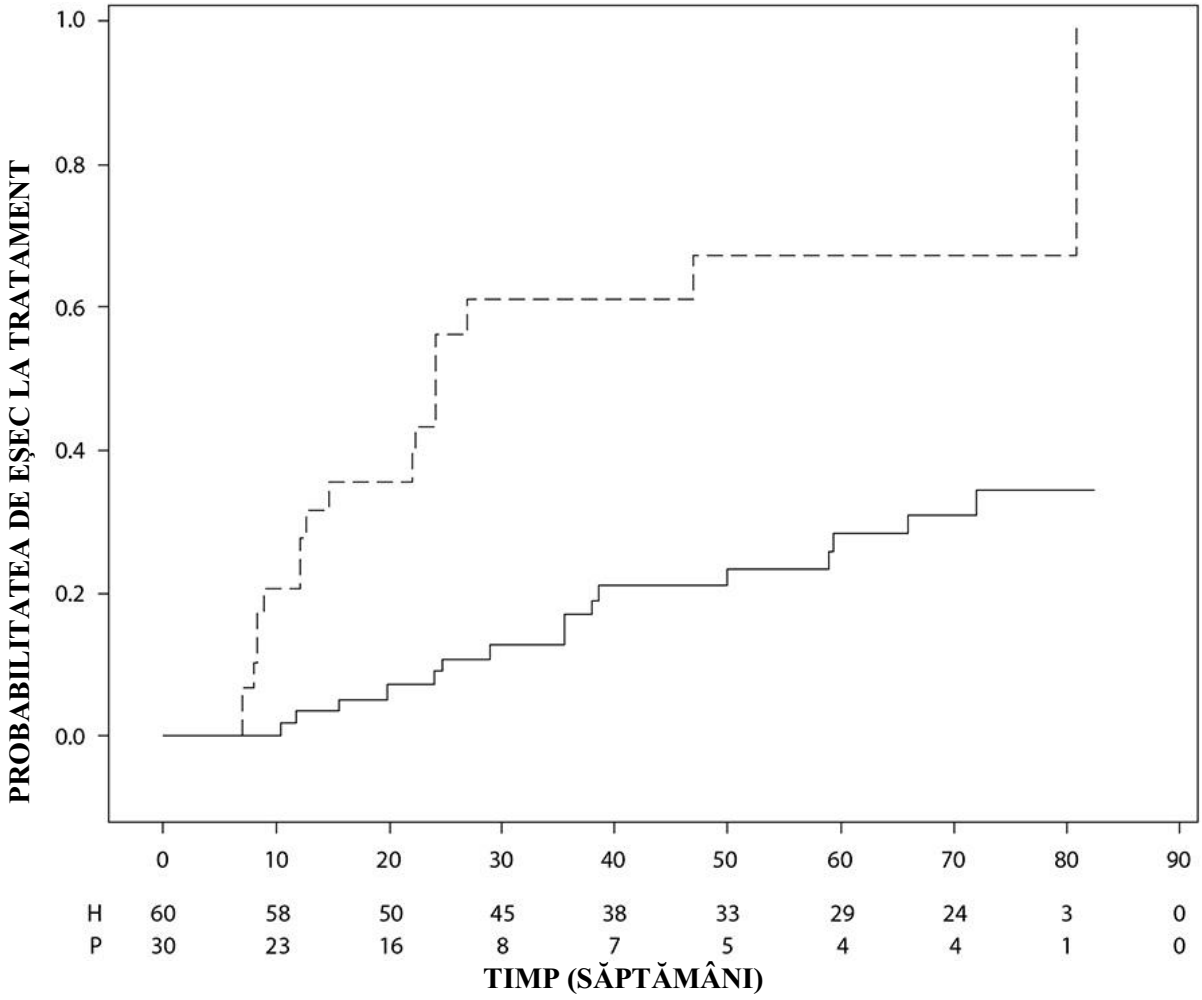
Uveită la copii

Siguranța și eficacitatea Humira au fost evaluate într-un studiu controlat, dublu orb, randomizat, la 90 pacienți copii cu vârsta de la 2 până la < 18 ani cu AJI activă asociată cu uveită anterioară noninfecțioasă care nu au răspuns la tratamentul cu metotrexat timp de cel puțin 12 săptămâni. Pacienții au primit fie placebo, fie adalimumab 20 mg (dacă aveau < 30 kg) sau adalimumab 40 mg (dacă aveau ≥ 30 kg) la două săptămâni asociat cu doza lor inițială de metotrexat.
Obiectivul primar a fost "timpul până la apariția eșecului la tratament". Criteriile care au caracterizat eșecul la tratament au fost agravarea sau non-ameliorarea susținută a inflamației oculare, ameliorarea parțială cu dezvoltarea comorbidităților oculare susținute sau agravarea comorbidităților oculare, utilizarea neautorizată a medicamentelor concomitente și oprirea tratamentului pe o perioadă lungă de timp.

Răspuns clinic

Adalimumab a întârziat semnificativ timpul până la apariția eșecului la tratament comparativ cu placebo (vezi figura 3, $p < 0,0001$ din testul de tip log rank). Timpul median până la apariția eșecului la tratament a fost de 24,1 săptămâni pentru subiecții tratați cu placebo, în timp ce la subiecții tratați cu adalimumab, timpul median până la apariția eșecului la tratament nu a putut fi estimat deoarece mai puțin de jumătate dintre acești subiecți au prezentat eșec de tratament. Adalimumab a scăzut semnificativ riscul de eșec la tratament cu 75% față de placebo, după cum este demonstrat de rata de risc (SR = 0,25 [IÎ 95%: 0,12; 0,49]).

Figura 3: Curbele Kaplan-Meier sumarizând timpul până la eşec la tratament în studiul privind uveita la copii



Notă: P = Placebo (Număr la risc); H = HUMIRA (Număr la risc).

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Absorbţie şi distribuţie

După administrarea subcutanată a unei doze unice de 40 mg, absorbţia şi distribuţia adalimumab a fost lentă, cu atingerea concentraţiilor plasmatice maxime după aproximativ 5 zile de la administrare. Biodisponibilitatea absolută medie a adalimumab estimată din trei studii în urma administrării unei doze unice subcutanate de 40 mg, a fost de 64%. După administrarea de doze unice intravenoase variind între 0,25 şi 10 mg/kg, concentraţiile au fost proporţionale cu doza. După doze de 0,5 mg/kg (~40 mg), clearance-ul a variat între 11 şi 15 ml/oră, volumul de distribuţie (Vss) a variat între 5 şi 6 litri, iar timpul de înjumătăţire mediu de fază terminală a fost de aproximativ două săptămâni. Concentraţiile de adalimumab din lichidul sinovial la mai mulţi pacienţi cu poliartrită reumatoidă a variat între 31-96% din concentraţiile plasmatice.

După administrarea subcutanată a 40 mg adalimumab la două săptămâni, la pacienţii adulţi cu poliartrită reumatoidă (PR), media concentraţiilor înainte de următoarea doză, la starea de echilibru, a fost de aproximativ 5 µg/ml (fără administrarea concomitentă de metotrexat) şi respectiv de 8 până la 9 µg/ml (cu administrarea concomitentă de metotrexat). Concentraţiile plasmatice înainte de următoarea doză de adalimumab la starea de echilibru au crescut aproape proporţional cu doza, după administrarea subcutanată a 20, 40 şi 80 mg la două săptămâni şi săptămânal.

După administrarea subcutanată a 24 mg/m^2 (doza maximă de 40 mg) la două săptămâni la pacienţii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară care aveau vârsta între 4 şi 17 ani, media concentraţiilor serice ale adalimumabului, la starea de echilibru, (valori măsurate din săptămâna 20 până în săptămâna 48) a fost de 5,6 ± 5,6 µg/ml (CV 102%) în cazul în care s-a utilizat adalimumab fără metotrexat şi de 10,9 ± 5,2 µg/ml (CV 47,7%) în cazul utilizării concomitente a metotrexatului.

La pacienţii cu AJI poliarticulară care aveau vârsta între 2 până la 4 ani sau cu vârsta de 4 ani şi peste şi cu greutatea < 15 kg doza de adalimumab 24 mg/m^2, concentraţiile plasmatice medii la starea de echilibru a adalimumab au fost de 6 ± 6,1 µg/ml (101% VC) în cazul în care adalimumab a fost administrat fără metotrexat şi de 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2% VC) în cazul în care s-a utilizat concomitent metotrexat.

După administrarea a 24 mg/m^2 (maxim 40 mg) subcutanat o dată la două săptămâni la pacienţii cu artrită asociată entezitei care aveau vârsta de 6 ani până la 17 ani, concentraţiilor serice medii la starea de echilibru ale adalimumab (valori măsurate în Săptămâna 24) au fost de 8,8 ± 6,6 µg/ml atunci când adalimumab s-a administrat fără metotrexat şi de 11,8 ± 4,3 µg/ml atunci când s-a administrat concomitent cu metotrexat.

După administrarea a 40 mg adalimumab la două săptămâni la pacienți adulți cu spondilartrită axială fără dovadă radiologică, concentraţiile serice medii la starea de echilibru (±DS) în Săptămâna 68 au fost 8,0 ± 4,6 µg/ml.

La pacienţii adulţi cu psoriazis, media la starea de echilibru a concentrației minime a fost de 5 µg/ml în timpul tratamentului cu adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni în monoterapie.

După administrarea subcutanată a 0,8 mg/kg (maxim 40 mg) o dată la două săptămâni la copii și adolescenți cu psoriazis în plăci cronic, media ± DS la starea de echilibru a concentrației minime de adalimumab a fost de aproximativ 7,4 ± 5,8 µg/ml (79% CV).

Pacienţii adulți cu hidradenită supurativă care au primit o doză de 160 mg Humira în Săptămâna 0 urmată de 80 mg în Săptămâna 2 au atins concentraţii serice ale adalimumab de aproximativ 7 µg/ml până la 8 µg/ml în Săptămâna 2 şi Săptămâna 4. În timpul tratamentului cu adalimumab 40 mg săptămânal, media la starea de echilibru a concentraţiei minime din Săptămâna 12 până în Săptămâna 36 a fost de aproximativ 8 µg/ml până la 10 µg/ml.

Expunerea la adalimumab a pacienților adolescenți cu HS a fost stabilită cu ajutorul modelării și simulării farmacocinetice populaționale pe baza indicatorilor farmacocinetici la pacienți copii în alte indicații (psoriazis la copii, artrită juvenilă idiopatică, boală Crohn la copii și artrită asociată entezitei). La pacienții adolescenți cu HS doza recomandată este de 40 mg la două săptămâni. Deoarece expunerea la adalimumab poate fi influențată de greutate, adolescenții care au greutate mai mare și care nu au un răspuns corespunzător pot să beneficieze de doza recomandată la adulți de 40 mg săptămânal.

La pacienţii cu boala Crohn, se ating concentraţii plasmatice de adalimumab înaintea următoarei doze de aproximativ 5,5 µg/ml în timpul perioadei de iniţiere la doza de încărcare Humira 80 mg în Săptămâna 0 urmată de Humira 40 mg în Săptămâna 2. La doza de încărcare Humira 160 mg în Săptămâna 0 urmată de Humira 80 mg în Săptămâna 2, se ating concentraţii plasmatice de adalimumab înaintea următoarei doze de aproximativ 12 µg/ml în timpul perioadei de iniţiere. S-a observat la pacienţii cu boală Crohn care au primit o doză de întreţinere Humira 40 mg la două săptămâni, o medie a concentraţiilor înainte de următoarea doză, la starea de echilibru, de aproximativ 7 µg/ml.

La pacienţii copii şi adolescenţi cu boală Crohn moderată până la severă, doza de inducţie de tip deschis de adalimumab a fost de 160/80 mg sau 80/40 mg în săptămânile 0 şi respectiv 2, în funcţie de greutatea corporală cu limita de 40 kg. În Săptămâna 4, pacienţii au fost randomizaţi 1:1 în grupuri de tratament de întreținere în funcţie de greutatea corporală, fie la doza standard (40/20 mg la două

săptămâni) fie la doza redusă (20/10 mg la două săptămâni). Media (± DS) concentraţiilor serice minime de adalimumab atinse în săptămâna 4 a fost 15,7 ± 6,6 µg/ml pentru pacienţii cu greutatea ≥ 40 kg (160/80 mg) şi 10,6 ± 6,1 µg/ml pentru pacienţii cu greutatea < 40 kg (80/40 mg).

Pentru pacienţii care au menţinut tratamentul randomizat, media (± DS) concentraţiilor minime de adalimumab în săptămâna 52 a fost 9,5 ± 5,6 µg/ml pentru grupul cu doză standard şi 3,5 ± 2,2 µg/ml pentru grupul cu doză redusă. Concentraţiile medii minime au fost menţinute la pacienţii care au continuat să primească tratament cu adalimumab o dată la două săptămâni timp de 52 săptămâni. Pentru pacienţii care au crescut doza de la o dată la două săptămâni la doza săptămânală, media (± DS) concentraţiilor serice ale adalimumab în săptămâna 52 au fost 15,3 ± 11,4 µg/ml (40/20 mg, săptămânal) şi de 6,7 ± 3,5 µg/ml (20/10 mg, săptămânal).

În timpul perioadei de iniţiere a tratamentului, la pacienţii cu colită ulcerativă, o doză de încărcare Humira 160 mg în Săptămâna 0 urmată de Humira 80 mg în Săptămâna 2 a determinat concentraţii plasmatice minime ale adalimumab de aproximativ 12 micrograme/ml. La pacienţii cu colită ulcerativă cărora li s-a administrat o doză de întreţinere Humira 40 mg la două săptămâni, s-au observat concentraţii minime la starea de echilibru de aproximativ 8 micrograme/ml.

După administrarea subcutanată a unei doze în funcție de greutatea corporală de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni la copii și adolescenți cu colită ulcerativă, media concentrațiilor serice ale adalimumabului, la starea de echilibru, a fost de 5,01±3,28 µg/ml în Săptămâna 52. Pentru pacienții cărora li s-a administrat o doză de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în fiecare săptămână, media concentrațiilor serice ale adalimumabului, la starea de echilibru, (± SD) a fost de 15,7±5,60 µg/ml în Săptămâna 52.

La pacienţii adulți cu uveită, o doză de încărcare de adalimumab 80 mg în Săptămâna 0 urmată de adalimumab 40 mg la două săptămâni în Săptămâna 1, a avut ca rezultat concentraţii minime la starea de echilibru de aproximativ 8 până la 10 µg/ml.

Expunerea la adalimumab a pacienților copii și adolescenți cu uveită a fost stabilită cu ajutorul modelării și simulării farmacocinetice populaționale pe baza indicatorilor farmacocinetici la pacienți pediatrici în alte indicații (psoriazis la copii, artrită juvenilă idiopatică, boală Crohn la copii și artrită asociată entezitei). Nu sunt disponibile date clinice privind expunerea în cazul utilizării unei doze de încărcare la copii cu vârsta < 6 ani. Datele anticipate privind expunerile indică faptul că, în absența metotrexatului, doza de încărcare poate duce la o creștere inițială a expunerii sistemice.

Modelarea și simularea farmacocinetică și farmacocinetică /farmacodinamică a populației au anticipat expunerea și eficacitatea adalimumabului ca fiind comparabile la pacienții tratați cu 80 mg la două săptămâni atunci când s-a comparat cu administrarea a 40 mg în fiecare săptămână (inclusiv pacienți adulți cu PR, HS, CU, BC sau Ps, și pacienți copii și adolescenți cu greutatea ≥ 40 kg cu BC și CU).

Relația expunere-răspuns la copii și adolescenți
Pe baza datelor din studiile clinice efectuate la pacienții cu AJI (AJIp și AAE), s-a stabilit o relație expunere-răspuns între concentrațiile plasmatice și răspunsul ACR 50 pediatric. Concentrația plasmatică aparentă a adalimumab care determină jumătate din probabilitatea maximă de răspuns ACR 50 pediatric (EC50) a fost de 3 µg/ml (IÎ 95%: 1- 6 µg/ml).

Relația expunere-răspuns între concentrația de adalimumab și eficacitate la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis în plăci cronic sever a fost stabilită pentru PASI 75 și respectiv PGA normal sau minim. PASI 75 și PGA normal sau minim au crescut cu creșterea concentrației de adalimumab, ambele cu o EC50 aparentă similară de aproximativ 4,5 µg/ml (IÎ 95% 0,4-47,6 și respectiv 1,9-10,5).

Eliminare

Analizele farmacocinetice populaţionale cu date de la peste 1300 pacienţi au dezvăluit o tendinţă către un clearance aparent mai mare al adalimumab odată cu creşterea greutăţii corporale. După ajustarea dozei în funcţie de diferenţele de greutate, sex şi vârstă au părut să aibă un efect minim asupra

clearance-ului de adalimumab. Nivelurile concentraţiilor plasmatice de adalimumab liber (nelegat de anticorpii anti-adalimumab, AAA) s-a constatat a fi mai mici la pacienţii cu AAA măsurabili.

Insuficienţă hepatică sau renală

Humira nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică sau renală.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Datele non-clinice din studii de toxicitate după doză unică, de toxicitate după doze repetate şi de genotoxicitate, nu au evidenţiat nici un risc special la om.

Un studiu de toxicitate asupra dezvoltării embrio-fetale/evoluţiei perinatale a fost efectuat la maimuţe cynomolgus cu doze de 0, 30 şi 100 mg/kg (9-17 maimuţe/grup) şi nu a evidenţiat leziuni ale feţilor datorate administrării adalimumab. Nici studiile de carcinogenicitate şi nici o evaluare standard a fertilităţii şi a toxicităţii postnatale nu au fost efectuate cu adalimumab din cauza lipsei unor modele corespunzătoare pentru un anticorp cu reactivitate încrucişată limitată pentru TNF-ul rozătoarelor şi din cauza prezenţei unor anticorpi neutralizanţi la rozătoare.

6. PROPRIETĂTI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Manitol
Polisorbat 80
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilităţi

În absenţa studiilor privind compatibilitatea, acest produs medicamentos nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela. A se păstra seringa preumplută sau pen-ul preumplut în ambalajul original pentru a fi protejată/protejat de lumină.

Seringa preumplută Humira sau pen-ul preumplut se poate păstra la temperaturi de până la maxim 25°C pentru o perioadă de până la14 zile. Seringa sau pen-ul trebuie protejată/protejat de lumină şi aruncată/aruncat dacă nu se utilizează în perioada de 14 zile.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Humira 40 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută
Humira 40 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută (sticlă de tip I) cu un piston (din cauciuc bromobutilic) şi un ac cu un capac pentru ac (elastomer termoplastic).

Cutie cu:
- un blister ce conţine o seringă preumplută (0,4 ml soluţie sterilă) şi un tampon cu alcool.
- 2 blistere ce conţin câte o seringă preumplută (0,4 ml soluţie sterilă) şi un tampon cu alcool.
- 4 blistere ce conţin câte o seringă preumplută (0,4 ml soluţie sterilă) şi un tampon cu alcool.
- 6 blistere ce conţin câte o seringă preumplută (0,4 ml soluţie sterilă) şi un tampon cu alcool.

Humira 40 mg soluţie injectabilă în pen preumplut
Humira 40 mg soluţie injectabilă în pen preumplut de unică folosinţă conţine o seringă preumplută. Seringa din interiorul pen-ului este din sticlă de tip I cu un piston (din cauciuc bromobutilic) şi cu un ac cu un capac (elastomer termoplastic).

Cutii cu:
Un blister cu 1 pen preumplut (0,4 ml soluţie sterilă) şi 2 tampoane cu alcool.
2 blistere cu câte un pen preumplut (0,4 ml soluţie sterilă) şi 1 tampon cu alcool.
4 blistere cu câte un pen preumplut (0,4 ml soluţie sterilă) şi 1 tampon cu alcool.
6 blistere cu câte un pen preumplut (0,4 ml soluţie sterilă) şi 1 tampon cu alcool.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauţii speciale privind eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

8. NUMERELE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Humira 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
EU/1/03/256/012
EU/1/03/256/013
EU/1/03/256/014
EU/1/03/256/015

Humira 40 mg soluţie injectabilă în pen preumplut
EU/1/03/256/016
EU/1/03/256/017
EU/1/03/256/018
EU/1/03/256/019

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: 08 Septembrie 2003
Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: 08 Septembrie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Humira 80 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută
Humira 80 mg soluţie injectabilă în pen preumplut

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Humira 80 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută
Fiecare seringă preumplută de 0,8 ml conţine adalimumab 80 mg.

Humira 80 mg soluţie injectabilă în pen preumplut
Fiecare pen preumplut de 0,8 ml conţine adalimumab 80 mg.

Adalimumabul este un anticorp monoclonal uman recombinant produs pe celulele ovariene de hamster chinezesc.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluţie injectabilă. (injecție)

Soluţie limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Poliartrită reumatoidă

Humira în asociere cu metotrexat este indicat în:

- tratamentul poliartritei reumatoide active, moderată până la severă, la pacienţii adulţi, atunci când răspunsul la medicamentele anti-reumatice modificatoare de boală, inclusiv metotrexat, a fost inadecvat.
- tratamentul poliartritei reumatoide active, severe şi progresive, la pacienţii adulţi netrataţi anterior cu metotrexat.

Humira poate fi administrat în monoterapie în caz de intoleranţă la metotrexat sau atunci când tratamentul continuu cu metotrexat este inadecvat.

S-a demonstrat că Humira reduce rata progresiei distrucţiei articulare evidenţiată radiologic şi ameliorează funcţia fizică articulară, atunci când este administrat în asociere cu metotrexat.

Psoriazis

Humira este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienţi adulţi care sunt eligibili pentru tratamentul sistemic.

Hidradenită supurativă (HS)

Humira este indicat pentru tratamentul hidradenitei supurative (acnee inversă) active, moderată până la severă la pacienții adulți și adolescenți de la vârsta de 12 ani care nu au răspuns corespunzător la tratamentul sistemic convenţional pentru HS (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Boală Crohn

Humira este indicat în tratamentul bolii Crohn active, forma moderată până la severă, la pacienţii adulţi care nu au răspuns la un tratament corespunzător şi complet cu medicamente corticosteroidiene şi/sau imunosupresoare; sau la pacienţii care au intoleranţă la acest tratament sau cărora le este contraindicat.

Boală Crohn la copii

Humira este indicat pentru tratamentul bolii Crohn active, forma moderată până la severă, la copii (de la vârsta de 6 ani) atunci când nu au răspuns la tratamentul convenţional, inclusiv la tratamentul nutriţional iniţial şi la medicamente corticosteroidiene şi/sau imunosupresoare, sau la pacienţii care au intoleranţă la aceste tratamente sau cărora le sunt contraindicate.

Colita ulcerativă

Humira este indicat în tratamentul colitei ulcerative active, forma moderată până la severă, la pacienţii adulţi care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convenţional, inclusiv la corticosteroizi şi 6-mercaptopurină (6-MP) sau azatioprină (AZA) sau care au intoleranţă la aceste tratamente sau cărora aceste tratamente le sunt contraindicate.

Colita ulcerativă la copii şi adolescenţi

Humira este indicat în tratamentul colitei ulcerative active, forma moderată până la severă, la pacienții copii și adolescenți (de la vârsta de 6 ani) care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convențional, inclusiv la corticosteroizi și/sau 6-mercaptopurină (6-MP) sau azatioprină (AZA), sau care au intoleranță la aceste tratamente sau cărora aceste tratamente sunt contraindicate din motive medicale.

Uveită

Humira este indicat pentru tratamentul uveitei non-infecțioase, intermediare, posterioare și panuveitei la pacienții adulți care nu au avut un răspuns adecvat la corticosteroizi, la pacienții care necesită scăderea progresivă a dozelor de corticosteroizi sau pentru care nu este potrivit tratamentul cu corticosteroizi.

Uveită la copii și adolescenți

Humira este indicat pentru tratamentul uveitei anterioare non-infecțioase cronice la copii cu vârsta de la 2 ani care nu au avut un răspuns adecvat sau au intoleranță la tratamentul conventional, sau pentru care tratamentul convențional este inadecvat.

4.2 Doze şi mod de administrare

Tratamentul cu Humira trebuie iniţiat şi supravegheat de medici specialişti cu experienţă în diagnosticarea şi tratamentul afecţiunilor pentru care este indicat Humira. Înainte de iniţierea tratamentului cu Humira, medicii oftalmologi sunt sfătuiţi să se consulte cu un astfel de medic specialist cu experienţă în aceste cazuri (vezi pct. 4.4). Pacienţii trataţi cu Humira trebuie să primească un Card de avertizare al pacientului.

După instruirea corespunzătoare asupra tehnicii de injectare, pacienţii pot să-şi autoadministreze Humira dacă medicul lor consideră că acest lucru este adecvat şi dacă se asigură supravegherea medicală în funcţie de necesităţi.

În timpul tratamentului cu Humira, terapiile concomitente (de exemplu medicamentele corticosteroidiene şi/sau imunomodulatoare) trebuie ajustate.

Doze

Poliartrită reumatoidă

Doza de Humira recomandată pentru pacienţii adulţi cu poliartrită reumatoidă este de 40 mg adalimumab administrată o dată la două săptămâni, ca doză unică, printr-o injecţie subcutanată. Tratamentul cu metotrexat trebuie continuat pe durata tratamentului cu Humira.

Tratamentul cu glucocorticoizi, salicilaţi, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau analgezice poate fi continuat pe durata tratamentului cu Humira. În ceea ce priveşte asocierea cu medicamente antireumatice modificatoare de boală, în afară de metotrexat, vezi pct. 4.4 şi 5.1.

Atunci când este utilizat în monoterapie, unii pacienţi care prezintă o diminuare a răspunsului la Humira 40 mg la două săptămâni, pot beneficia de creşterea dozei de adalimumab la 40 mg o dată pe săptămână sau 80 mg la două săptămâni.

Datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este obţinut, de obicei, în cursul a 12 săptămâni de tratament. Continuarea tratamentului trebuie reevaluată în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade.

Humira poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Psoriazis

Doza de Humira recomandată la adulţi este de 80 mg administrată subcutanat ca doză iniţială, urmată de 40 mg administrate subcutanat la fiecare două săptămâni începând la o săptămână după doza iniţială. Pentru doza de menținere este disponibil Humira 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută și/sau pen preumplut.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie reevaluată atent în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade.

După 16 săptămâni, pacienţii care nu au avut un răspuns adecvat la Humira 40 mg la două săptămâni pot beneficia de o creştere a dozei la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni. Beneficiile şi riscurile continuării tratamentului cu 40 mg administrat săptămânal sau 80 mg la două săptămâni trebuie reevaluate atent în cazul unui pacient care nu răspunde adecvat după creşterea dozei (vezi pct. 5.1). Dacă se obţine un răspuns adecvat la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni, doza poate fi scăzută ulterior la 40 mg la două săptămâni.

Humira poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Hidradenită supurativă

Doza recomandată de Humira la pacienţii adulţi cu hidradenită supurativă (HS) este iniţial de 160 mg în Ziua 1 (administrată sub formă de două injecţii a 80 mg într-o zi sau sub formă de o injecţie a 80 mg pe zi, două zile consecutive), urmată de 80 mg două săptămâni mai târziu în Ziua 15. Două săptămâni mai târziu (Ziua 29) se continuă cu o doză de 40 mg în fiecare săptămână sau 80 mg la două săptămâni. Dacă este necesar se poate continua tratamentul cu antibiotice în timpul tratamentului cu Humira. Se recomandă ca în timpul tratamentului cu Humira, pacienţii să spele zilnic leziunile de HS cu un antiseptic local.

Continuarea tratamentului după 12 săptămâni trebuie reconsiderată atent la pacienţii care nu au nicio ameliorare în timpul acestei perioade de timp.

Dacă trebuie întrerupt tratamentul, se poate reintroduce Humira 40 mg în fiecare săptămână sau 80 mg la două săptămâni (vezi pct. 5.1).

Beneficiul şi riscul pe termen lung al tratamentului trebuie să fie re-evaluat periodic (vezi pct 5.1).

Humira poate fi disponibil şi cu alte concentraţii şi/sau sub alte forme de prezentare în funcţie de nevoile individuale de tratament.

Boală Crohn

La iniţierea tratamentului, doza de Humira recomandată pentru pacienţii adulţi cu boala Crohn moderată până la severă este de 80 mg în Săptămâna 0 urmată de 40 mg în Săptămâna 2. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, se poate utiliza doza de 160 mg în Sătămâna 0 (administrată sub formă de două injecţii a 80 mg într-o zi sau sub formă de o injecţie a 80 mg pe zi, două zile consecutive), urmată de 80 mg în Săptămâna 2, cu atenţionarea că riscul apariţiei reacţiilor adverse este mai mare la iniţierea tratamentului.

După iniţierea tratamentului, doza recomandată este de 40 mg la două săptămâni sub forma injecţiei subcutanate. Altă variantă, dacă un pacient a întrerupt tratamentul cu Humira şi semnele şi simptomele bolii au reapărut, Humira se poate readministra. Experienţa privind readministrarea după mai mult de 8 săptămâni de la ultima doză este limitată.

În timpul tratamentului de întreţinere, medicamentele corticosteroidiene se întrerup progresiv conform ghidurilor de practică medicală.

Unii pacienţi care au avut un răspuns redus la tratamentul cu Humira 40 mg la două săptămâni pot beneficia de o creştere a dozei de Humira la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Unii pacienţi care nu au răspuns la tratament până în Săptămâna 4 pot beneficia de un tratament continuu de întreţinere până în Săptămâna 12. Continuarea tratamentului trebuie reconsiderată atent la pacienţii care nu au răspuns în timpul acestei perioade de timp.

Humira poate fi disponibil şi cu alte concentraţii şi/sau sub alte forme de prezentare în funcţie de nevoile individuale de tratament.

Colită ulcerativă

Dozele de Humira recomandate în faza de inducţie pentru pacienţii adulţi cu colită ulcerativă forma moderată până la severă, este de 160 mg în Săptămâna 0 (administrată sub formă de două injecţii a 80 mg într-o zi sau sub formă de o injecţie a 80 mg pe zi, două zile consecutive) şi 80 mg în Săptămâna 2. După iniţierea tratamentului, doza recomandată este de 40 mg la două săptămâni prin injecţii subcutanate.

În timpul tratamentului de menţinere, se poate reduce doza de corticosteroizi conform ghidurilor de practică medicală.

Unii pacienţi care au avut un răspuns insuficient la tratamentul cu Humira 40 mg la două săptămâni pot beneficia de o creştere a dozei de Humira la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Datele disponibile arată că răspunsul clinic se obţine de obicei în 2-8 săptămâni de tratament. Tratamentul cu Humira nu trebuie continuat la pacienţii care nu au răspuns la tratament în timpul acestei perioade.

Humira poate fi disponibil şi cu alte concentraţii şi/sau sub alte forme de prezentare în funcţie de nevoile individuale de tratament.

Uveită

Doza de Humira iniţială recomandată pentru pacienţii adulţi cu uveită este de 80 mg, urmată de o doză de 40 mg administrată o dată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza iniţială.

Pentru doza de întreținere este disponibil Humira 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută și/sau pen preumplut. Experiența legată de inițierea tratamentului cu Humira în monoterapie este limitată. Tratamentul cu Humira poate fi inițiat în asociere cu corticosteroizi și/sau cu alte medicamente imunomodulatoare non-biologice. Doza de corticosteroizi administrată concomitent poate fi scăzută treptat, în conformitate cu practica clinică, după două săptămâni de la inițierea tratamentului cu Humira.

Se recomandă ca beneficiile și riscurile continuării tratamentului pe termen lung să fie evaluate anual (vezi pct. 5.1).

Humira poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Populații speciale

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală și/sau hepatică

Humira nu a fost studiat în cadrul acestor populații de pacienți. Nu se pot face recomandări asupra dozei.

Copii și adolescenți

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

S-a stabilit siguranța și eficacitatea Humira la copii cu vârsta între 4 și 17 ani care au psoriazis în plăci. Doza de Humira recomandată este de maxim 40 mg per doză.

Hidradenită supurativă la adolescenți (de la vârsta de 12 ani, cu greutatea de cel puțin 30 kg)

Nu s-au desfășurat studii clinice cu Humira la pacienții adolescenți cu HS. Doza de Humira la acești pacienți a fost stabilită conform modelării și simulării farmacocinetice (vezi pct 5.2).

Doza de Humira recomandată este de 80 mg în săptămâna 0 urmată de 40 mg la două săptămâni începând cu săptămâna 1 prin injecție subcutanată.

La pacienții adolescenți care nu au răspuns corespunzător la Humira 40 mg la două săptămâni, se poate lua în considerare o creștere a dozei la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Dacă este necesar se poate continua tratamentul cu antibiotice în timpul tratamentului cu Humira. Se recomandă ca în timpul tratamentului cu Humira, pacienții să spele zilnic leziunile de HS cu un antiseptic local.

Continuarea tratamentului după 12 săptămâni trebuie reconsiderată atent la pacienții care nu au nicio ameliorare în timpul acestei perioade de timp.

Dacă este necesară întreruperea tratamentului cu Humira, acesta poate fi reluat ulterior, dacă este cazul.

Beneficiul și riscul continuării pe termen lung al tratamentului trebuie să fie evaluate periodic (vezi datele pentru adulți la pct 5.1).

Pentru copiii cu vârsta mai mică de 12 ani, utilizarea Humira nu este relevantă pentru această indicație.

Humira poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Boala Crohn la copii și adolescenți

Doza de Humira recomandată la pacienții cu boala Crohn cu vârsta între 6 ani și 17 ani se stabilește în funcție de greutatea pacientului (Tabelul 1). Humira se administrează prin injecţie subcutanată.

Tabelul 1. Doza de Humira la copii cu boala Crohn

Greutate pacient	**Doza de inducție**	**Doza de menținere începând cu Săptămâna 4**
< 40 kg	• 40 mg în săptămâna 0 și 20 mg în săptămâna 2 În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, cu conştientizarea faptului că riscul de evenimente adverse poate fi mai mare atunci când se utilizează o doză mai mare de inducţie, poate fi utilizată următoarea doză: • 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2	20 mg la două săptămâni
≥ 40 kg	• 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg săptămâna 2 În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, cu conştientizarea faptului că riscul de evenimente adverse poate fi mai mare atunci când se utilizează o doză mai mare de inducţie, poate fi utilizată următoarea doză: • 160 mg în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2	40 mg la două săptămâni

Pacienții care nu au avut un răspuns adecvat, pot beneficia de creșterea dozei:
- < 40 kg: 20 mg săptămânal
- ≥ 40 kg: 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni

Continuarea tratamentului trebuie atent evaluată la pacienţii care nu răspund la tratament până în săptămâna 12.

Humira poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Pentru această indicaţie nu există date relevante privind utilizarea Humira la copii cu vârsta mai mică de 6 ani.

Colita ulcerativă la copii și adolescenți

Doza de Humira recomandată pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani cu colită ulcerativă se stabilește în funcție de greutatea corporală (Tabelul 2). Humira se administrează prin injecție subcutanată.

Tabelul 2. Doza de Humira pentru pacienți copii și adolescenți cu colită ulcerativă

Greutatea pacientului	**Doza de inducție**	**Doza de întreținere începând cu Săptămâna 4***
< 40 kg	• 80 mg în Săptămâna 0 (administrată sub formă de o injecție a 80 mg) • 40 mg în Săptămâna 2 (administrată sub formă de o injecție a 40 mg)	• 40 mg la două săptămâni

≥ 40 kg	• 160 mg în Săptămâna 0 (administrată sub formă de două injecții a 80 mg într-o zi sau de o injecție a 80 mg pe zi timp de două zile consecutive) și • 80 mg în Săptămâna 2 (administrată sub formă de o injecție a 80 mg)	• 80 mg la două săptămâni

[*] Pacienții copii și adolescenți care împlinesc vârsta de 18 ani în timpul tratamentului cu Humira ar trebuie să continue cu doza de întreținere prescrisă.

Continuarea tratamentului peste 8 săptămâni trebuie evaluată cu atenție la pacienții care nu răspund la tratament în această perioadă.

Pentru această indicație, nu există date relevante privind utilizarea Humira la copii cu vârsta mai mică de 6 ani.

Humira poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Copii și adolescenți cu uveită

Doza de Humira recomandată la pacienții copii cu uveită cu vârsta începând de la 2 ani se stabilește în funcție de greutatea pacientului (Tabelul 3). Humira se administrează prin injecție subcutanată.

La copii și adolescenți cu uveită, nu există date privind utilizarea tratamentului cu Humira fără tratament asociat cu metotrexat.

Tabelul 3. Doza de Humira la pacienți copii cu uveită

Greutate pacient	Doza
< 30 kg	20 mg la două săptămâni asociat cu metotrexat
≥ 30 kg	40 mg la două săptămâni asociat cu metotrexat

Atunci când se inițiază tratamentul cu Humira, o doză de încărcare de 40 mg pentru pacienții cu greutatea < 30 kg sau 80 mg pentru pacienții cu greutatea ≥ 30 kg poate fi administrată cu o săptămână înainte de începerea tratamentului de menținere. Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea unei doze de încărcare cu Humira la copii cu vârsta < 6 ani (vezi pct. 5.2).

Pentru această indicație, utilizarea medicamentului Humira la copii cu vârsta mai mică de 2 ani nu este relevantă.

Se recomandă ca beneficiul și riscul continuării tratamentului pe termen lung să fie evaluate anual (vezi pct. 5.1).

Humira poate fi disponibil și cu alte concentrații și/sau sub alte forme de prezentare în funcție de nevoile individuale de tratament.

Mod de administrare

Humira se administrează subcutanat. Instrucțiuni complete privind administrarea sunt disponibile în prospect.

Humira este disponibil și cu alte concentrații și sub alte forme de prezentare.

4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

Tuberculoză activă sau alte infecţii grave cum sunt stări septice şi infecţii oportuniste (vezi pct. 4.4).

Insuficienţă cardiacă moderată până la severă (clasa III/IV NYHA) (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Denumirea şi numărul lotului medicamentului administrat trebuie să fie înregistrate în mod clar în vederea îmbunătăţirii trasabilităţii medicamentelor biologice.

Infecţii

Pacienţii care utilizează antagonişti TNF au un risc crescut de apariţie a infecţiilor severe. Alterarea funcţiei pulmonare creşte riscul de apariţie a infecţiilor. Prin urmare, pacienţii trebuie monitorizaţi atent în vederea detectării infecţiilor, inclusiv a tuberculozei, înainte, în timpul şi după tratamentul cu Humira. Deoarece eliminarea adalimumabului poate dura până la patru luni, monitorizarea trebuie continuată pe întreg parcursul acestei perioade.

Tratamentul cu Humira nu trebuie iniţiat în cazul pacienţilor cu infecţii active, inclusiv infecţii cronice sau localizate, până când acestea nu sunt controlate. Înainte de începerea tratamentului cu Humira, trebuie luate în considerare riscul şi beneficiile tratamentului în cazul pacienţilor care au fost expuşi la tuberculoză şi a pacienţilor care au călătorit în zone cu risc crescut de tuberculoză sau zone endemice de micoze, cum ar fi histoplasmoză, coccidioidomicoză sau blastomicoză (vezi *Alte Infecţii oportuniste*).

Pacienţii care dezvoltă o nouă infecţie pe durata tratamentului cu Humira trebuie monitorizaţi atent şi supuşi unei evaluări complete a diagnosticului. Administrarea Humira trebuie întreruptă dacă un pacient prezintă o nouă infecţie gravă sau sepsis şi trebuie început un tratament adecvat antimicrobian sau antimicotic, până când infecţia este controlată. Este necesară prudenţă din partea medicilor atunci când trebuie să se ia în considerare recomandarea tratamentului cu Humira la pacienţii cu antecedente de infecţii recidivante sau cu boli de fond care pot predispune la infecţii, inclusiv utilizarea concomitentă a medicamentelor imunosupresoare.

Infecţii grave

S-au raportat infecţii grave, inclusiv sepsis cauzat de infecţii bacteriene, micobacteriene, infecţii micotice invazive, parazitare, virale, sau alte infecţii oportuniste cum sunt listerioza, legioneloză şi pneomocistoza, la pacienţii care utilizează Humira.

Alte infecţii grave raportate în studii clinice sunt pneumonia, pielonefrita, artrita septică şi septicemia. S-au raportat spitalizări sau decese ca urmare a infecţiilor.

Tuberculoză

Au fost raportate cazuri de tuberculoză, inclusiv reactivarea şi debutul tuberculozei la pacienţii care utilizează Humira. Raportările includ cazuri de tuberculoză pulmonară şi extrapulmonară (ca de exemplu forma diseminată).

Înainte de iniţierea tratamentului cu Humira, toţi pacienţii trebuie evaluaţi pentru depistarea tuberculozei active şi inactive (“latente”). Această evaluare trebuie să includă un control medical detaliat al pacienţilor, care să cuprindă antecedente privind tuberculoza sau un posibil contact anterior cu persoane cu tuberculoză activă, precum şi tratament imunosupresor anterior şi/sau prezent. Testele

de screening adecvate (de exemplu intradermoreacţia la tuberculină şi radiografia toracică) trebuie efectuate la toţi pacienţii (se pot aplica recomandări locale). Este recomandat ca efectuarea acestor teste şi rezultatele să fie înregistrate pe Cardul de avertizare al pacientului. Se reaminteşte medicilor care prescriu acest medicament, riscul apariţiei rezultatelor fals negative ale intradermoreacţiei la tuberculină, mai ales la pacienţii grav bolnavi sau cu imunitatea compromisă.

Dacă este diagnosticată tuberculoza activă, tratamentul cu Humira nu trebuie iniţiat (vezi pct. 4.3).

În toate situaţiile descrise în continuare, trebuie analizat cu atenţie raportul beneficiu/risc al tratamentului.

Dacă este suspectată tuberculoza latentă, trebuie consultat un medic specialist în tratamentul tuberculozei.

Dacă este diagnosticată tuberculoza latentă, înainte de începerea tratamentului cu Humira trebuie iniţiat un tratament corespunzător pentru tuberculoza latentă, folosind profilaxia antituberculoasă, conform recomandărilor locale.

Utilizarea tratamentului profilactic antituberculos trebuie de asemenea luată în considerare înainte de iniţierea tratamentului cu Humira la pacienţii cu mai mulţi factori de risc sau cu factori de risc semnificativi pentru tuberculoză, chiar dacă testul pentru tuberculoză este negativ, precum şi la pacienţii cu antecedente de tuberculoză latentă sau activă pentru care nu se poate confirma o perioadă corespunzătoare de tratament.

Chiar dacă s-a efectuat tratament profilactic pentru tuberculoză, au apărut cazuri de tuberculoză reactivată la pacienţii trataţi cu Humira. Unii pacienţi care au fost trataţi cu succes pentru tuberculoza activă, au dezvoltat din nou tuberculoză în timpul tratamentului cu Humira.

Pacienţii trebuie sfătuiţi să solicite consult medical dacă în timpul sau după tratamentul cu Humira apar semne/simptome care sugerează infecţia tuberculoasă (de exemplu tuse persistentă, astenie/scădere ponderală, subfebrilitate, apatie).

Alte infecţii oportuniste

Au fost raportate infecţii oportuniste, inclusiv infecţii micotice invazive, la pacienţii care utilizează Humira. Aceste infecţii nu sunt întotdeauna recunoscute la pacienţii care utilizează antagonişti TNF şi acest lucru a dus la întârzieri în administrarea tratamentului adecvat, uneori având ca rezultat decesul.

Trebuie suspectată o infecţie micotică invazivă în cazul pacienţilor care prezintă semne şi simptome cum sunt febră, stare de rău, pierdere în greutate, transpiraţii, tuse, dispnee şi/sau infiltrate pulmonare sau alte boli sistemice severe însoţite sau nu de şoc şi trebuie întrerupt imediat tratamentul cu Humira. La aceşti pacienţi, diagnosticarea şi administrarea unui tratament empiric cu antimicotice trebuie să se facă în urma consultului unui medic cu expertiză în îngrijirea pacienţilor cu infecţii micotice invazive.

<u>Reactivarea hepatitei B</u>

Reactivarea hepatitei B are loc la pacienţii cărora li se administrează antagonişti de TNF, inclusiv Humira şi care sunt purtători cronici ai acestui virus (de exemplu antigen se suprafaţă pozitiv). Unele cazuri au avut o evoluţie letală. Înaintea iniţierii tratamentului cu Humira, pacienţii trebuie testaţi din punct de vedere a prezenţei infecţiei VHB. Pentru pacienţii cu test pozitiv pentru infecţia cu hepatită B, se recomandă consultul unui medic specialist cu experienţă în tratamentul hepatitei B.

Purtătorii VHB care necesită tratament cu Humira trebuie atent monitorizaţi în ceea ce priveşte semnele şi simptomele infecţiei active cu VHB în timpul tratamentului şi câteva luni după terminarea terapiei. Nu sunt disponibile date corespunzătoare privind prevenirea reactivării HVB la pacienţii purtători de VHB care primesc tratament antiviral concomitent cu tratamentul cu antagonişti de TNF. Administrarea Humira trebuie întreruptă la pacienţii la care apare reactivarea hepatitei B şi trebuie iniţiat un tratament eficace antiviral cu tratament de susţinere adecvat.

Evenimente neurologice

Antagoniştii TNF (factor de necroză tumorală), printre care şi Humira, au fost asociaţi în situaţii rare cu debutul sau exacerbarea simptomelor clinice şi/sau a parametrilor radiologici de boală demielinizantă a sistemului nervos central, inclusiv a sclerozei multiple şi nevritei optice şi de boală demielinizantă periferică, inclusiv a sindromului Guillain-Barré. Medicii care prescriu tratamentul cu Humira trebuie să fie prudenţi în cazul pacienţilor cu afecţiuni demielinizante ale sistemului nervos central sau periferic, pre-existente sau cu debut recent; în cazul în care apare oricare dintre aceste afecţiuni trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Humira. Există o asociere cunoscută între uveita intermediară şi bolile demielinizante ale sistemului nervos central. La pacienţii cu uveită intermediară non-infecţioasă, înainte de începerea tratamentului şi, în mod regulat, în timpul tratamentului cu Humira, trebuie efectuată evaluare neurologică pentru a putea detecta bolile demielinizante ale sistemului nervos central pre-existente sau în curs de apariţie.

Reacţii alergice

În timpul studiilor clinice, au fost raportate rar reacţii alergice grave asociate cu utilizarea Humira. În timpul studiilor clinice, reacţiile alergice non-grave asociate tratamentului cu Humira au fost raportate ca fiind mai puţin frecvente. După administrarea Humira, au fost raportate reacţii alergice grave, inclusiv anafilaxie. Dacă apare o reacţie anafilactică sau altă reacţie alergică gravă, administrarea de Humira trebuie întreruptă imediat şi trebuie iniţiat un tratament corespunzător.

Imunosupresie

În cadrul unui studiu în care au fost incluşi 64 pacienţi cu poliartrită reumatoidă care au fost trataţi cu Humira, nu s-au evidenţiat scăderea hipersensibilităţii de tip întârziat, scăderea nivelurilor de imunoglobuline sau modificarea numărului de celule T, B, NK efectoare, de monocite/macrofage şi de neutrofile.

Afecţiuni maligne şi limfoproliferative

În etapa de control a studiilor clinice privind antagoniştii TNF au fost raportate mai multe cazuri de afecţiuni maligne inclusiv limfom în cazul pacienţilor care au primit antagonişti TNF comparativ cu pacienţii din grupul de control. Totuşi, incidenţa a fost rară. În observaţiile de după punere pe piaţă, s-au raportat cazuri de leucemie la pacienţii trataţi cu antagonişti TNF. Există o creştere a riscului iniţial privind apariţia limfoamelor la pacienţii cu poliartrită reumatoidă cu boală inflamatorie foarte activă şi de lungă durată, care complică estimarea gradului de risc. Pe baza cunoştinţelor actuale, nu poate fi exclus riscul apariţiei limfoamelor, leucemiei şi a altor afecţiuni maligne la pacienţii trataţi cu antagonişti TNF.

După punerea pe piaţă, s-au raportat afecţiuni maligne, unele letale, la copii, adolescenţi şi tineri (cu vârsta de până la 22 ani) trataţi cu antagonişti TNF (tratament iniţiat la vârsta ≤ 18 ani), inclusiv cu adalimumab. Aproximativ jumătate dintre aceste cazuri au fost limfoame. Celelalte cazuri au reprezentat o varietate de afecţiuni maligne şi au inclus afecţiuni maligne rare, de obicei asociate cu imunosupresia. Nu poate fi exclus riscul apariţiei afecţiunilor maligne la copiii şi adolescenţii trataţi cu antagonişti TNF.

După punerea pe piaţă au fost identificate cazuri rare de limfom hepatosplenic cu celule T la pacienţii trataţi cu adalimumab. Acest tip rar de limfom cu celule T este o afecţiune cu evoluţie gravă şi de obicei este letală. Unele dintre aceste limfoame cu celule T apărute în timpul tratamentului cu Humira s-au întâlnit la pacienţii tineri cărora li se administrează concomitent tratament cu azatioprină sau 6-mercaptopurină utilizate pentru tratamentul afecţiunilor inflamatorii intestinale. Trebuie luat în considerare cu atenţie riscul potenţial în cazul utilizării concomitente a azatioprinei sau a 6-mercaptopurinei cu Humira. Nu poate fi exclus riscul de apariţie a limfomului hepatosplenic cu celule T la pacienţii trataţi cu Humira (vezi pct. 4.8).

Nu au fost derulate studii clinice care să includă pacienţi cu afecţiuni maligne în antecedente sau pacienţi care au continuat tratamentul cu Humira după apariţia de boli maligne în timpul acestui tratament. Astfel, trebuie luate precauţii suplimentare atunci când se ia în considerare iniţierea tratamentului cu Humira la aceşti pacienţi (vezi pct. 4.8).

Înainte de începerea tratamentului cu Humira şi în timpul tratamentului, toţi pacienţii şi mai ales pacienţii cu antecedente medicale de tratament imunosupresor intens sau pacienţii cu psoriazis care au urmat un tratament PUVA, trebuie examinaţi pentru depistarea unui eventual cancer cutanat de tip non-melanom. S-au raportat, de asemenea, cazuri de melanom şi carcinom cu celule Merkel la pacienţii care au utilizat un tratament cu medicamente anti-TNF, inclusiv adalimumab (vezi pct. 4.8).

Într-un studiu clinic de tatonare evaluând utilizarea altui medicament anti-TNF, infliximab, au fost raportate la pacienţii trataţi cu infliximab comparativ cu un grup control, cazuri de boli pulmonare obstructive cronice (BPOC) moderate până la severe, mai multe cazuri de afecţiuni maligne, mai ales la nivelul plămânului, capului sau gâtului. Toţi pacienţii aveau un istoric de fumat intens. De aceea, trebuie avută grijă atunci când se utilizează antagonişti TNF la pacienţii BPOC precum şi la pacienţii cu risc crescut pentru afecţiunile maligne cauzate de fumatul intens.

Din datele actuale, nu se cunoaşte dacă tratamentul cu adalimumab influenţează riscul de apariţie a displaziei sau a cancerului de colon. Toţi pacienţii cu colită ulcerativă care au un risc crescut pentru displazie sau carcinom de colon (de exemplu, pacienţi cu colită ulcerativă prezentă de un timp îndelungat sau colangită sclerozantă primară), sau care au avut anterior un istoric de displazie sau carcinom de colon, trebuie testaţi pentru displazie la intervale regulate de timp înainte de tratament şi pe durata bolii. Această evaluare trebuie să includă colonoscopie şi biopsie conform recomandărilor locale.

Reacţii hematologice

Au fost raportate cazuri rare de pancitopenie, inclusiv anemie aplastică în cazul tratamentului cu antagonişti de TNF. În cazul folosirii Humira au fost raportate reacţii adverse la nivelul sistemului hematologic, inclusiv citopenie semnificativă clinic (de exemplu trombocitopenie, leucopenie). Toţi pacienţii care primesc Humira trebuie atenţionaţi să solicite imediat consult medical dacă apar semne şi simptome care sugerează tulburări hematologice (de exemplu febră persistentă, echimoze, sângerare, paloare). Întreruperea tratamentului cu Humira trebuie luat în considerare în cazul pacienţilor care au tulburări hematologice semnificative.

Vaccinări

Într-un studiu la 226 subiecţi adulţi cu poliartrită reumatoidă care au fost trataţi cu adalimumab sau cu placebo, au fost observate răspunsuri similare la vaccinul pneumococic standard valent-23 şi la vaccinul trivalent gripal. Nu sunt date disponibile privind transmiterea secundară a infecţiei de către vaccinurile cu virus viu la pacienţii care primesc Humira.

Se recomandă ca pacienţii copii şi adolescenţi, dacă este posibil, să fie aduşi la zi cu imunizările, în concordanţă cu recomandările actuale privind imunizarea, înainte de începerea tratamentului cu Humira.

Pacienţii trataţi cu Humira pot primi vaccinările curente, cu excepţia vaccinurilor cu virus viu. La sugarii care au fost expuşi in utero la adalimumab, nu este recomandată administrarea de vaccinuri cu virus viu (de exemplu vaccinul BCG) timp de 5 luni de la ultima doză de adalimumab administrată mamei în timpul sarcinii.

Insuficienţă cardiacă congestivă

Într-un studiu clinic utilizând alt antagonist TNF, a fost observată agravarea insuficienţei cardiace congestive şi creşterea mortalităţii determinate de insuficienţa cardiacă congestivă. Au fost raportate, de asemenea, cazuri de agravare a insuficienţei cardiace congestive la pacienţii care au primit

tratament cu Humira. Humira trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă uşoară (clasa I/II NYHA). Humira este contraindicat în cazul insuficienţei cardiace moderate până la severe (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu Humira trebuie întrerupt la pacienţii la care apar simptome noi de insuficienţă cardiacă congestivă sau se agravează cele pre-existente.

Reacţii autoimune

Tratamentul cu Humira poate determina formarea de anticorpi autoimuni. Impactul tratamentului pe termen lung cu Humira privind dezvoltarea bolilor autoimune nu este cunoscut. Nu trebuie continuat tratamentul cu Humira dacă la pacient apar semne sugestive pentru sindromul asemănător lupusului ca urmare a tratamentului cu Humira şi este pozitiv pentru anticorpii anti ADN dublu spiralat (vezi pct. 4.8).

Administrarea simultană de MARMB-uri biologice sau antagonişti TNF

În cadrul studiilor clinice în care s-au folosit simultan anakinra şi un alt antagonist TNF, etanercept, au fost raportate infecţii grave fără evidenţierea unor beneficii clinice suplimentare comparativ cu administrarea de etanercept în monoterapie. Din cauza tipului de reacţii adverse întâlnite în cazul administrării terapiei simultane de etanercept şi anakinra, toxicitate similară poate rezulta, de asemenea şi în cazul administrării concomitente de anakinra şi un alt antagonist de TNF. De aceea, nu este recomandată asocierea de adalimumab şi anakinra (vezi pct. 4.5).

Nu este recomandată administrarea simultană a adalimumabului cu alte MARMB-uri (de exemplu anakinra şi abatacept) sau alţi antagonişti TNF, din cauza creşterii riscului de apariţie a infecţiilor, inclusiv a infecţiilor grave şi a altor potenţiale interacţiuni farmacologice. (Vezi pct. 4.5).

Chirurgie

Există experienţă limitată cu privire la siguranţa procedurilor chirurgicale la pacienţii trataţi cu Humira. Dacă se intenţionează să se efectueze o intervenţie chirurgicală, trebuie luat în considerare timpul de înjumătăţire lung al adalimumab. În cazul în care un pacient necesită intervenţie chirurgicală în timpul tratamentului cu Humira, trebuie monitorizat atent în vederea depistării infecţiilor şi trebuie luate măsuri corespunzătoare. Există experienţă limitată privind siguranţa la pacienţii la care se efectuează artroplastie şi sunt în tratament cu Humira.

Ocluzie intestinală

Eşecul tratamentului bolii Crohn poate indica prezenţa unei stricturi fibroase fixe care necesită tratament chirurgical. Datele disponibile până acum arată că tratamentul cu Humira nu agravează sau nu determină apariţia stricturilor.

Vârstnici

La pacienţii cu vârsta peste 65 ani trataţi cu Humira, frecvenţa infecţiilor severe a fost mai mare (3,7 %) decât la pacienţii cu vârsta sub 65 ani (1,5%). Unele dintre cazuri au avut evoluţie letală. Este necesară atenţie deosebită în ceea ce priveşte riscul de infecţie atunci când se tratează vârstnici.

Copii şi adolescenţi

Vezi pct. Vaccinări de mai sus.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Humira a fost studiat la pacienţi cu poliartrită reumatoidă, artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară şi artrită psoriazică cărora li se administra Humira în monoterapie, cât şi la pacienţi care luau concomitent metotrexat. Formarea de anticorpi a fost mai scăzută atunci când Humira a fost administrată împreună cu metotrexat, comparativ cu utilizarea Humira în monoterapie. Administrarea

Humira fără metotrexat a determinat creşterea formării de anticorpi, creşterea clearance-ului şi reducerea eficacităţii adalimumab (vezi pct. 5.1).

Administrarea simultană de Humira cu anakinra nu este recomandată (vezi pct. 4.4 "Administrarea simultană de MMBAR biologice sau antagonişti TNF").

Administrarea simultană de Humira cu abatacept nu este recomandată (vezi pct. 4.4 "Administrarea simultană de MMBAR biologice sau antagonişti TNF").

4.6 Fertilitate, sarcină şi alăptare

Femei cu potenţial fertil

Femeile cu potenţial fertil trebuie să ia în considerare utilizarea mijloacelor contraceptive adecvate pentru a preveni apariţia sarcinii şi să continue utilizarea acestora pe o perioadă de cel puţin cinci luni de la întreruperea tratamentului cu Humira.

Sarcină

Un număr mare (aproximativ 2100) de cazuri colectate prospectiv, cu rezultate cunoscute, de sarcini la gravide expuse la adalimumab finalizate cu naşterea unui făt viu, inclusiv mai mult de 1500 de sarcini la gravide expuse în primul trimestru, nu a indicat o creştere a ratei de apariţie a malformaţiilor la nou-născut.

Într-un registru de cohortă prospectiv, au fost înscrise 257 de gravide cu poliartrită reumatoidă (PR) sau boală Crohn (BC) tratate cu adalimumab cel puţin în perioada primului trimestru şi 120 de femei cu PR sau BC care nu au fost tratate cu adalimumab. Obiectivul primar a fost prevalenţa malformaţiilor congenitale majore la naştere. Procentul sarcinilor care s-au finalizat cu cel puţin un copil născut viu cu o malformaţie congenitală majoră la naştere a fost de 6/69 (8,7%) la femeile cu PR tratate cu adalimumab şi de 5/74 (6,8%) la femeile cu PR netratate cu adalimumab (1,31 valoarea riscului relativ [RR] neajustată, 95% IÎ 0,38-4,52) şi 16/152 (10,5%) la femeile cu BC tratate cu adalimumab şi 3/32 (9,4%) la femeile cu BC netratate cu adalimumab (1,14 valoarea riscului relativ [RR] neajustată, 95% IÎ 0,31-4,16). Valoarea RR ajustată (calculând diferenţele faţă de momentul iniţial) a fost de 1,10 (95% IÎ 0,45-2,73) pentru ambele afecţiuni PR şi BC. Pentru obiectivele secundare, avorturi spontane, malformaţii congenitale minore la naştere, naştere prematură, greutate la naştere şi infecţii grave sau oportuniste, nu au existat diferenţe clare între gravidele tratate cu adalimumab şi cele netratate şi nu s-au raportat cazuri de nou-născuţi morţi la naştere sau cancere. Interpretarea datelor poate fi influenţată de limitările metodologice ale registrului, inclusiv dimensiunea mică a eşantionului şi modelul non-randomizat.

Într-un studiu privind toxicitatea asupra dezvoltării, efectuat la maimuţe, nu au existat semne de toxicitate maternă, de embriotoxicitate sau de teratogeneză. Nu sunt disponibile date preclinice despre toxicitatea postnatală a adalimumab (vezi pct. 5.3).

Administrarea de adalimumab în timpul sarcinii poate afecta răspunsul imun normal al nou-născutului din cauza acţiunii medicamentului de inhibare a TNFα. În timpul sarcinii, adalimumab se poate utiliza numai dacă este absolut necesar.

Adalimumab poate traversa bariera placentară şi este prezent în serul nou născuţilor femeilor care au utilizat adalimumab în timpul sarcinii. În consecinţă, aceşti sugari pot prezenta un risc crescut de infecţii. La sugarii care au fost expuşi in utero la adalimumab, nu se recomandă administrarea de vaccinuri vii (de exemplu vaccinul BCG) timp de 5 luni de la ultima doză de adalimumab administrată mamei în timpul sarcinii.

Alăptare

Informaţii limitate din literatura publicată indică faptul că adalimumab este excretat în laptele matern în concentraţii foarte mici, cu prezenţa adalimumab în laptele uman la concentraţii de 0,1% până la 1%

din concentrația prezentă în serul matern. Administrate pe cale orală, proteinele imunoglobulinei G sunt supuse proteolizei intestinale şi au o biodisponibilitate redusă. Nu sunt anticipate efecte asupra nou-născuților/copiilor alăptați. În consecință, Humira poate fi utilizat în timpul alăptării.

Fertilitate

Nu sunt disponibile date preclinice privind fertilitatea.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Humira poate influenţa în mică măsură capacitatea de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje. După administrarea de Humira pot să apară vertij şi tulburări de vedere (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă

Humira a fost studiat la 9506 pacienţi în cadrul unor studii clinice pivot placebo-controlate şi deschise o perioadă de până la 60 luni sau peste. Aceste studii au inclus pacienţi cu poliartrită reumatoidă de lungă durată sau cu instalare recentă, artrită reumatoidă juvenilă idiopatică (artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară şi artrită asociată entezitei), precum şi pacienţi cu spondiloartrită axială (spondilită anchilozantă şi spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante), artrită psoriazică, boală Crohn, colită ulcerativă, psoriazis, hidradenită supurativă şi uveită. În studii controlate pivot au fost implicaţi 6089 pacienţi care au primit Humira şi 3801 pacienţi care au primit placebo sau un comparator activ în perioada de control.

Procentul pacienţilor care au întrerupt tratamentul datorită evenimentelor adverse în perioada controlată dublu-orb din cadrul studiilor pivot a fost de 5,9% pentru pacienţii care au primit Humira şi 5,4% pentru grupul de control.

Cele mai frecvente reacţii adverse raportate sunt infecţiile (cum sunt rinofaringită, infecţii ale tractului respirator superior şi sinuzită), reacţii la locul de injecţie (eritem, prurit, hemoragie, durere sau edem) cefalee şi durere musculoscheletică.

S-au raportat reacţii adverse grave la Humira. Antagonişti TNF, cum este Humira, afectează sistemul imunitar şi utilizarea lor poate să afecteze apărarea organismului împotriva infecţiilor şi a cancerului. S-au raportat de asemenea la Humira, infecţii letale şi ameninţătoare de viaţă (inclusiv sepsis, infecţii oportuniste şi TB), reactivarea hepatitei B (HVB) şi variate malignităţi (inclusiv leucemie, limfom şi limfom hepatosplenic cu celule T (LHSCT)).

S-au raportat de asemenea reacţii grave hematologice, neurologice şi autoimune. Acestea includ cazuri rare de pancitopenie, anemie aplastică, evenimente de demielinizare centrală şi periferică şi cazuri de lupus eritematos sistemic, manifestări asociate lupusului şi sindrom Stevens-Johnson.

Copii şi adolescenţi

În general, evenimentele adverse la copiii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară au fost asemănătoare, ca frecvenţă şi tip, cu cele întâlnite la adulţi.

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Următoarea listă cu reacţii adverse are la bază experienţa din studiile clinice şi de după punerea pe piaţă şi este prezentată în funcţie de sistemele şi organele afectate, precum şi de frecvenţă în Tabelul 4: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi <1/100), rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000) şi cu frecvenţă necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărui grup privind frecvenţa, efectele adverse sunt menţionate în ordinea descrescândă a gravităţii. Au fost incluse şi reacţiile adverse cu frecvenţa cea mai mare observate în timpul utilizării

medicamentului pentru diferite indicaţii. În coloana „Clasificare pe aparate, sisteme şi organe” apare un asterisc (*) dacă se găsesc informaţii suplimentare şi în capitolele 4.3, 4.4 şi 4.8.

Tabelul 4
Reacţii adverse

Clasificare pe aparate, sisteme şi organe	**Frecvenţă**	**Reacţie adversă**
Infecţii şi infestări*	Foarte frecvente	Infecţii ale tractului respirator (inclusiv infecţii ale tractului respirator inferior şi superior, pneumonie, sinuzită, faringită, rinofaringită şi pneumonie cu virusul herpetic)
	Frecvente	Infecţii generalizate (inclusiv sepsis, candidoză şi gripă), infecţii intestinale (inclusiv gastroenterită virală), infecţii cutanate şi ale ţesuturilor moi (inclusiv paronichie, celulită, impetigo, fasciită necrozantă şi herpes zoster), infecţii ale urechii, infecţii ale cavităţii bucale (inclusiv herpes simplex, herpes bucal şi infecţii dentare), infecţii ale tractului genital (inclusiv vulvovaginită micotică), infecţii ale tractului urinar (inclusiv pielonefrită), infecţii micotice, infecţii articulare
	Mai puţin frecvente	Infecţii neurologice (inclusiv meningită virală), infecţii oportuniste şi tuberculoză (inclusiv coccidioidomicoză, histoplasmoză şi infecţii cu micobacterium avium complex), infecţii bacteriene, infecţii oculare, diverticulită[1)]
Tumori maligne, benigne şi nespecificate (inclusiv chisturi şi polipi)*	Frecvente	Cancer cutanat cu excepţia melanomului (inclusiv carcinom cu celule bazale şi carcinom cu celule scuamoase), tumori benigne
	Mai puţin frecvente	Limfom**, tumori maligne solide ale organelor (inclusiv cancer de sân, cancer pulmonar şi cancer tiroidian), melanom**
	Rare	Leucemie[1)]
	Necunoscută	Limfom hepatosplenic cu celule T[1)], carcinom cu celule Merkel (carcinom neuroendocrin cutanat) [1)], Sarcom Kaposi

Tulburări hematologice şi limfatice*	Foarte frecvente	Leucopenie, (inclusiv neutropenie şi agranulocitoză), anemie
	Frecvente	Leucocitoză, trombocitopenie
	Mai puţin frecvente	Purpură trombocitopenică idiopatică
	Rare	Pancitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar*	Frecvente	Hipersensibilitate, alergii (inclusiv alergie sezonieră)
	Mai puţin frecvente	Sarcoidoză[1)] , vasculită
	Rare	Anafilaxie[1)]
Tulburări metabolice şi de nutriţie	Foarte frecvente	Creşterea lipidelor serice,
	Frecvente	Hipopotasemie, creşterea acidului uric, modificări ale concentraţiei serice a sodiului, hipocalcemie, hiperglicemie, hipofosfatemie, deshidratare
Tulburări psihice	Frecvente	Alterarea dispoziţiei (inclusiv depresie), anxietate, insomnie
Tulburări ale sistemului nervos*	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Parestezie (inclusiv hipoestezie), migrenă, compresie radiculară
	Mai puţin frecvente	Accident cerebrovascular[1)], tremor, neuropatie
	Rare	Scleroză multiplă, tulburări de demielinizare (de exemplu nevrită optică, sindrom Guillain-Barré) [1)]

Tulburări oculare	Frecvente	Tulburări de vedere, conjunctivită, blefarită, inflamaţii ale ochiului
	Mai puţin frecvente	Diplopie
Tulburări acustice şi vestibulare	Frecvente	Vertij
	Mai puţin frecvente	Surditate, tinitus
Tulburări cardiace*	Frecvente	Tahicardie
	Mai puţin frecvente	Infarct miocardic[1)], aritmie, insuficienţă cardiacă congestivă
	Rare	Stop cardiac
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipertensiune arterială, hiperemie facială, hematom
	Mai puţin frecvente	Anevrism aortic, obstrucţii arteriale, tromboflebită
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale*	Frecvente	Astm bronşic, dispnee, tuse
	Mai puţin frecvente	Embolism pulmonar[1)], pneumonie interstiţială, bronhopneumonie cronică obstructivă, pneumopatie, revărsat pleural[1)]
	Rare	Fibroză pulmonară[1)]
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Dureri abdominale, greaţă şi vărsături
	Frecvente	Hemoragie gastro-intestinală, dispepsie, boală de reflux gastroesofagian, sindrom sicca
	Mai puţin frecvente	Pancreatită, disfagie, edem facial
	Rare	Perforaţie intestinală[1)]

Tulburări hepatobiliare*	Foarte frecvente	Creşterea enzimelor hepatice serice
	Mai puţin frecvente	Colecistită şi colelitiază, steatoză hepatică, creşterea bilirubinei serice
	Rare	Hepatită reactivare a hepatitei B[1)], hepatită autoimună[1)]
	Necunoscută	Insuficienţă hepatică[1)]
Tulburări cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupţie cutanată (inclusiv erupţie cutanată exfoliativă)
	Frecvente	Apariţia de leziuni noi sau agravarea psoriazisului (inclusiv psoriazis pustulos palmoplantar) [1)], urticarie, vânătăi (inclusiv purpură), dermatită (inclusiv eczemă), onicoclazie, hiperhidroză, alopecie[1)], prurit
	Mai puţin frecvente	Transpiraţii nocturne, răni
	Rare	Eritem polimorf[1)], sindrom Stevens Johnson[1)], edem angioneurotic[1)], vasculită cutanată[1)] reacţia cutanată de tip lichenoid[1)]
	Cu frecvenţă necunoscută	Agravare a simptomelor dermatomiozitei[1)]
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Dureri musculo-scheletice
	Frecvente	Spasme musculare (inclusiv creşterea creatin fosfochinazei serice)
	Mai puţin frecvente	Rabdomioliză, lupus eritematos sistemic
	Rare	Sindrom asemănător lupusului[1)]
Tulburări renale şi ale căilor urinare	Frecvente	Insuficienţă renală, hematurie
	Mai puţin frecvente	Nicturie
Tulburări ale aparatului genital şi sânului	Mai puţin frecvente	Tulburări de erecţie

Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare*	Foarte frecvente	Reacţie la locul injectării (inclusiv eritem la locul injectării)
	Frecvente	Dureri la nivelul toracelui, edem, febră[1)]
	Mai puţin frecvente	Inflamaţie
Investigaţii diagnostice*	Frecvente	Tulburări ale coagulării şi ale sângerării (inclusiv prelungirea timpului de tromboplastină parţială activată), test pozitiv pentru autoanticorpi (inclusiv anticorpi anti ADN dublu catenar), creşterea lactat dehidrogenazei serice
	Cu frecvență necunoscută	Creștere în greutate[2)]
Leziuni, intoxicaţii şi complicaţii legate de procedură	Frecvente	Tulburări ale vindecării

* informaţii suplimentare se găsesc şi în capitolele 4.3, 4.4 şi 4.8.
** inclusiv studii deschise extinse
[1)] inclusiv datele din raportările spontane
[2)] În cazul administrării de adalimumab pentru indicațiile aprobate la adulți, modificarea greutății corporale medii în raport cu valorile inițiale a variat între 0,3 kg și 1,0 kg, comparativ cu (minus) -0,4 kg - 0,4 kg pentru placebo, pe o perioadă de tratament de 4-6 luni. De asemenea, a fost observată o creștere în greutate de 5-6 kg în studiile de extensie de lungă durată, cu expuneri medii de aproximativ 1-2 ani, fără grup de control, în special la pacienții cu boala Crohn și colită ulcerativă. Mecanismul acestui efect nu a fost elucidat, însă poate fi asociat cu efectul antiinflamator al adalimumabului.

Hidradenită supurativă

Profilul de siguranţă pentru pacienţii cu HS cu tratament săptămânal cu Humira a fost în concordanţă cu profilul de siguranţă cunoscut al Humira.

Uveită

Profilul de siguranţă pentru pacienţii cu uveită trataţi cu Humira o dată la două săptămâni a fost în concordanţă cu profilul de siguranţă cunoscut al Humira.

Descrierea reacţiilor adverse selectate

Reacţii la locul injectării

În studiile clinice pivot placebo controlate la copii, adolescenţi şi adulţi, 12,9% dintre pacienţii trataţi cu Humira au prezentat reacţii la locul injectării (eritem şi/sau prurit, hemoragie, durere sau tumefacţie), comparativ cu 7,2% din pacienţi cărora li s-a administrat placebo sau comparator activ. În general, reacţiile la locul injecţiei nu au necesitat întreruperea administrării medicamentului.

Infecţii

În studiile clinice pivot controlate la copii, adolescenţi şi adulţi, rata infecţiilor a fost de 1,51 per an-pacient de tratament la pacienţii trataţi cu Humira şi de 1,46 per an-pacient de tratament la pacienţii trataţi cu placebo şi comparator activ. Infecţiile au fost reprezentate în primul rând de infecţii ale rinofaringelui, infecţii ale tractului respirator superior şi sinuzită. Majoritatea pacienţilor au continuat tratamentul cu Humira după vindecarea infecţiilor.

Incidenţa infecţiilor grave a fost de 0,04 per an-pacient în cazul pacienţilor trataţi cu Humira şi de 0,03 per an-pacient de tratament în cazul pacienţilor trataţi cu placebo şi comparator activ.

În studiile clinice controlate şi deschise la copii, adolescenţi şi adulţi în care s-a folosit Humira, au fost raportate infecţii grave (inclusiv infecţii letale, care au apărut rar), incluzând tuberculoza (inclusiv tuberculoză miliară şi localizări extra-pulmonare) şi infecţii oportuniste invazive (de exemplu histoplasmoză diseminată sau extrapulmonară, blastomicoză, coccidioidomicoză, pneumocistoză, candidoză, aspergiloză şi listerioză). Cele mai multe cazuri de tuberculoză au apărut în primele opt luni după începerea tratamentului şi poate reflecta recrudescenţa unei boli latente.

Afecţiuni maligne şi limfoproliferative

Nu s-a observat nicio afecţiune malignă în timpul studiilor clinice cu Humira la 249 pacienţi copii şi adolescenţi cu artrită reumatoidă juvenilă idiopatică (artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară şi artrită asociată entezitei) cu o expunere de 655,6 ani-pacienţi. În plus, în studiile cu Humira la pacienţi copii şi adolescenţi cu boală Crohn, nu s-a observat nicio afecţiune malignă la 192 pacienţi copii şi adolescenţi cu o expunere de 498,1 ani-pacienţi. Într-un studiu cu Humira la pacienţi copii şi adolescenţi cu psoriazis cronic în plăci nu s-a observat nicio afecţiune malignă la cei 77 pacienţi copii şi adolescenţi cu o expunere de 80,0 ani-pacienţi. Nu s-a observat nicio afecţiune malignă la 93 de pacienţi copii şi adolescenţi cu o expunere de 65,3 ani-pacient în timpul unui studiu clinic cu Humira la pacienţi copii şi adolescenţi cu colită ulcerativă. În timpul unui studiu cu Humira la pacienţi pediatrici cu uveită, la un număr de 60 pacienţi pediatrici cu o expunere de 58,4 ani-pacienţi nu s-a constatat nicio afecţiune malignă.

Pe parcursul etapelor controlate din studiile pivot la adulţi cu Humira la pacienţii cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, cu spondilită anchilozantă, spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante, artrită psoriazică, psoriazis, hidradenită supurativă, boală Crohn, colită ulcerativă cu o durată de cel puţin 12 săptămâni şi uveită, s-au observat afecţiunile maligne altele decât limfomul şi cancerul cutanat de tip non-melanom în proporţie de 6,8 (4,4-10,5) per 1000 ani–pacienţi dintre 5291 pacienţi trataţi cu Humira (interval de siguranţă 95%), *versus* o proporţie de 6,3 (3,4-11,8) per 1000 ani-pacienţi dintre 3444 pacienţi din grupul control (durata medie de tratament a fost de 4,0 luni pentru Humira şi 3,8 luni pentru pacienţii grupului control). Proporţia de cancer cutanat de tip non-melanom a fost de 8,8 (6,0-13,0) per 1000 de ani-pacienţi dintre pacienţii trataţi cu Humira (interval de siguranţă 95%) şi de 3,2 (1,3-7,6) per 1000 ani-pacienţi dintre pacienţii grupului control. Dintre aceste cancere cutanate, carcinoamele cu celule scuamoase au avut o proporţie de 2,7 (1,4-5,4) per 1000 ani-pacienţi dintre pacienţii trataţi cu Humira (interval de siguranţă 95%) şi 0,6 (0,1-4,5) per 1000 ani–pacienţi dintre pacienţii grupului control. Procentul limfoamelor (interval de siguranţă 95%) a fost de 0,7 (0,2-2,7) per 1000 ani-pacienţi dintre pacienţii trataţi cu Humira şi de 0,6 (0,1-4,5) per 1000 ani–pacienţi dintre pacienţii grupului control.

Combinând etapele controlate ale acestor studii şi studiile de tip extins, deschise, în desfăşurare şi finalizate cu o durată medie de aproximativ 3,3 ani, incluzând 6427 pacienţi şi peste 26439 ani-pacienţi de tratament, s-a observat o rată de apariţie a afecţiunilor maligne, altele decât limfom şi cancerul cutanat de tip non-melanom, de aproximativ 8,5 per 1000 ani-pacienţi. Rata de apariţie a cancerului cutanat de tip non-melanom este de aproximativ 9,6 per 1000 ani-pacienţi şi rata de apariţie a limfomului de aproximativ 1,3 per 1000 ani-pacienţi.

În experienţa de după punerea pe piaţă, începând cu ianuarie 2003 până în decembrie 2010, mai ales la pacienţii cu poliartrită reumatoidă, a fost raportată spontan o rată a afecţiunilor maligne de aproximativ 2,7 per 1000 ani tratament-pacienţi. Rata raportată spontan pentru cancerul cutanat de tip non-melanom şi cea pentru limfom au fost de aproximativ 0,2 şi respectiv 0,3 per 1000 ani tratament-pacienţi (vezi pct. 4.4).

După punerea pe piaţă au fost raportate cazuri rare de limfom hepatosplenic cu celule T la pacienţii trataţi cu adalimumab (vezi pct. 4.4).

Autoanticorpi

În cadrul studiilor I-V, pacienţilor li s-au prelevat probe de ser pentru testare repetată în vederea depistării autoanticorpilor pentru poliartrita reumatoidă. În cadrul acestor studii, la 11,9% din pacienţii trataţi cu Humira şi la 8,1% din pacienţii care au primit placebo şi comparator activ, care iniţial au avut titrul negativ pentru anticorpii anti-nucleari, s-au semnalat titruri pozitive în Săptămâna 24. Doi pacienţi din cei 3441 trataţi cu Humira în toate studiile clinice privind poliartrita reumatoidă şi artrita psoriazică au manifestat semne clinice care sugerau un sindrom recent instalat similar lupusului. Starea pacienţilor s-a ameliorat în urma întreruperii tratamentului. Nici un pacient nu a prezentat nefrită lupică sau simptome care să reflecte afectarea sistemului nervos central.

Tulburări hepato-biliare

În studiile controlate de Fază 3 cu Humira, la pacienţi cu poliartrita reumatoidă şi cu artrită psoriazică, cu o durată a perioadei de control variind între 4 şi 104 săptămâni, creşterea ALT ≥ 3 x LSN s-a întâlnit la 3,7% dintre pacienţii trataţi cu Humira şi 1,6% la pacienţii din grupul control.

În studiile controlate de Fază 3 cu Humira efectuate la pacienţi cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară cu vârsta de la 4 ani la 17 ani şi la pacienţi cu artrită asociată entezitei cu vârsta de la 6 ani la 17 ani, creşterea ALT ≥ 3 x LSN s-a întâlnit la 6,1% dintre pacienţii trataţi cu Humira şi 1,3% la pacienţii din grupul de control. Cele mai multe creşteri ale ALT au avut loc atunci când s-a utilizat concomitent metotrexat. Nicio creştere a ALT ≥ 3 x LSN nu a avut loc în studiul de Fază 3 cu Humira la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară care aveau vârsta de 2 ani până la < 4 ani.

În studiile controlate de Fază 3 cu Humira, la pacienţi cu boală Crohn şi colită ulcerativă, cu o durată a perioadei de control variind între 4 la 52 săptămâni, creşterea ALT ≥ 3 x LSN s-a întâlnit la 0,9% dintre pacienţii trataţi cu Humira şi 0,9% la pacienţii din grupul control.

În studiile controlate de Fază 3 cu Humira, efectuate la pacienţi copii cu boală Crohn, studii care au evaluat eficacitatea şi siguranţa a două scheme de tratament de întreţinere ajustate în funcţie de greutate care au urmat tratamentului de inducţie ajustat în funcţie de greutate, pe o perioadă de până la 52 săptămâni, s-a observat creşterea ALT≥ 3 x LNS la 2,6% (5/192) dintre toţi pacienţii din care 4 au primit concomitent imunosupresoare la iniţierea tratamentului.

În studiile controlate de Fază 3 cu Humira efectuate la pacienţi cu psoriazis în plăci, cu o durată a perioadei de control variind între 12 şi 24 săptămâni, creşterea ALT ≥ 3 x LSN s-a întâlnit la 1,8% dintre pacienţii trataţi cu Humira şi la 1,8% dintre pacienţii din grupul de control.

Nicio creştere a ALT ≥ 3 x LSN nu a avut loc în studiul de Fază 3 cu Humira la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis în plăci.

În studiile controlate cu Humira (doze iniţiale de 160 mg în Săptămâna 0 şi 80 mg în Săptămâna 2, urmate de 40 mg o dată la două săptămâni din Săptămâna 4), la pacienţi cu hidradenită supurativă cu o durată a perioadei de control variind între 12 şi 16 săptămâni, creşterea ALT ≥ 3 x LSN s-a întâlnit la 0,3% dintre pacienţii trataţi cu Humira şi la 0,6% dintre pacienţii din grupul control.

În studiile controlate cu Humira cu durată de până la 80 săptămâni (doze iniţiale de 80 mg în săptămâna 0, urmate de 40 mg la două săptămâni începând cu săptămâna 1) la pacienţii adulți cu uveită trataţi cu Humira expunerea mediană a fost de 166,5 zile şi respectiv de 105,0 zile la pacienţii din grupul control, iar creşterea ALT ≥ 3 x LSN s-a întâlnit la 2,4% dintre pacienţii trataţi cu Humira şi la 2,4% dintre pacienţii din grupul control.

În studiul controlat de Fază 3 cu Humira, la pacienți copii și adolescenți cu colită ulcerativă (N=93), care a evaluat eficacitatea și siguranța unei doze de întreținere de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni (N=31) și ale unei doze de întreținere de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în fiecare săptămână (N=32), după administrarea dozei de inducție, stabilite în funcție de greutatea corporală, de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 (N=63) sau a unei doze de inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0, placebo în

Săptămâna 1 şi de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 (N=30), s-a observat creşterea ALT ≥ 3 X LSN la 1,1% (1/93) dintre pacienţi.

În studiile clinice pentru toate indicaţiile, pacienţii cu valori crescute ale ALT au fost asimptomatici şi, în cele mai multe cazuri, acestea au fost tranzitorii şi au dispărut pe parcursul continuării tratamentului. Cu toate acestea, după punerea pe piaţă a medicamentului, la pacienţii care au primit adalimumab s-au raportat, de asemenea, cazuri de insuficienţă hepatică, precum şi afecţiuni hepatice mai puţin severe, care pot preceda insuficienţa hepatică, cum ar fi hepatita, inclusiv hepatita autoimună.

Tratament concomitent cu azatioprină/6-mercaptopurină

În studiile clinice privind boala Crohn la adulţi, s-a observat o incidenţă mai mare a reacţiilor adverse legate de malignitate şi de infecţii grave atunci când se utilizează concomitent Humira şi azatioprină/6-mercaptopurină în comparaţie cu utilizarea Humira în monoterapie.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menţionat în Anexa 5.

4.9 Supradozaj

În studiile clinice nu a fost observată o toxicitate care să determine limitarea dozei. Cea mai mare doză evaluată a fost multiplul de 10 mg/kg a dozei de adalimumab administrat intravenos, doză mai mare de aproximativ 15 ori faţă de doza recomandată.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupă farmacoterapeutică: Imunosupresoare, inhibitori ai factorului de necroză tumorală alfa (TNF-α)
Cod ATC: L04AB04

Mecanism de acţiune

Adalimumab se leagă specific de TNF şi neutralizează funcţia biologică a TNF blocând interacţiunea acestuia cu receptorii TNF p55 şi p75 de pe suprafaţa celulei.

De asemenea, adalimumab modulează reacţiile biologice induse sau reglate de TNF, inclusiv modificările nivelurilor moleculelor de aderenţă răspunzătoare de migrarea leucocitelor (ELAM-1, VCAM-1 şi ICAM-1 cu un CI_{50} de 0,1–0,2 nM).

Efecte farmacodinamice

La pacienţii cu poliartrită reumatoidă, după tratamentul cu Humira, a fost constatată o scădere rapidă a nivelurilor reactanţilor de fază acută a inflamaţiei (proteina C reactivă (CRP) şi viteza de sedimentare a hematiilor (VSH)) şi a citokinelor plasmatice (IL-6), comparativ cu nivelurile iniţiale. Concentraţiile serice ale metaloproteinazelor matriceale (MMP-1 şi MMP-3) care determină remodelarea ţesuturilor răspunzătoare de distrugerea cartilajului au fost, de asemenea, scăzute după administrarea de Humira. Pacienţii trataţi cu Humira au manifestat, de obicei, o ameliorare a semnelor hematologice ale inflamaţiei cronice.

La pacienţii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară, boală Crohn, colită ulcerativă şi hidradenită supurativă s-a observat o scădere rapidă a valorilor PCR după tratamentul cu Humira. La pacienţii cu boală Crohn, a fost observată o scădere a numărului de celule care exprimă markerii inflamaţiei la nivelul colonului, inclusiv o scădere semnificativă a exprimării TNFα. La pacienţii trataţi

cu adalimumab, studiile endoscopice pe mucoasa intestinală au pus în evidenţă dovezi ale vindecării mucoasei.

Eficacitate şi siguranţă clinică

Poliartrită reumatoidă

Administrarea Humira a fost evaluată la peste 3000 pacienţi în toate studiile clinice efectuate pentru poliartrita reumatoidă. Eficacitatea şi siguranţa Humira în tratamentul poliartritei reumatoide au fost evaluate în cadrul a cinci studii clinice randomizate, dublu-orb, bine controlate. Unii pacienţi au fost trataţi o perioadă de până la 120 luni. Durerea la locul de administrare a injecției de Humira 40 mg/0,4 ml a fost evaluată în două studii clinice randomizate, cu control activ, mono-orb, cu două perioade.

În Studiul PR I au fost evaluaţi 271 pacienţi, cu vârsta ≥ 18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, la care tratamentul cu cel puţin un medicament antireumatic modificator de boală nu a dat rezultate şi la care administrarea de metotrexat în doze săptămânale de 12,5până la 25 mg (10 mg dacă manifestau intoleranţă la metotrexat) nu a fost suficient de eficace şi la care doza de metotrexat a rămas constantă la 10 până la 25 mg săptămânal. Au fost administrate doze de 20, 40 sau 80 mg Humira sau placebo, din două în două săptămâni, timp de 24 săptămâni.

În Studiul PR II au fost evaluaţi 544 pacienţi, cu vârsta ≥ 18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, la care tratamentul cu cel puţin un medicament antireumatic modificator de boală nu a dat rezultate. Doze de 20 sau 40 mg Humira subcutanat au fost administrate fie din două în două săptămâni, cu administrare de placebo în săptămânile alternative, fie săptămânal, timp de 26 săptămâni; placebo a fost administrat săptămânal pe aceeaşi perioadă. Nu a fost permis nici un alt medicament antireumatic modificator de boală.

În Studiul PR III au fost evaluaţi 619 pacienţi cu vârsta ≥ 18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, care nu au răspuns suficient la metotrexat în doză de 12,5 până la 25 mg sau care manifestau intoleranţă la metotrexat în doză de 10 mg săptămânal. În cadrul acestui studiu au existat trei grupuri. În primul grup s-au administrat injecţii cu placebo, săptămânal, timp de 52 săptămâni. În cel de-al doilea grup s-a administrat Humira în doză de 20 mg, săptămânal, timp de 52 săptămâni. În cel de-al treilea grup s-a administrat Humira în doză de 40 mg, din două în două săptămâni, cu administrare de placebo în săptămânile alternative. După terminarea primelor 52 săptămâni, 457 pacienţii au fost înrolaţi într-o fază de extensie deschisă, în care s-a administrat Humira în doză de 40 mg/MTX din două în două săptămâni pe o perioadă de până la 10 ani.

Studiul PR IV a evaluat în primul rând siguranţa medicamentului la 636 pacienţi cu vârsta ≥ 18 ani, cu poliartrită reumatoidă activă, moderată până la severă. Au fost admişi în studiu fie pacienţi care nu mai fuseseră niciodată trataţi cu medicamente antireumatice modificatoare de boală, fie pacienţi care şi-au continuat tratamentul antireumatic pre-existent, cu condiţia ca acesta să fie menţinut pe o perioadă de minim 28 zile. Aceste tratamente au constat în administrarea de metotrexat, leflunomidă, hidroxiclorochină, sulfasalazină şi/sau săruri de aur. Pacienţii au fost randomizaţi cu Humira în doză de 40 mg sau placebo din două în două săptămâni, timp de 24 săptămâni.

În Studiul PR V au fost evaluaţi 799 pacienţi adulţi, cu poliartrită reumatoidă activă precoce moderată până la severă (durata medie a bolii mai mică de 9 luni), pacienţi netrataţi anterior cu metotrexat. Acest studiu a evaluat eficacitatea tratamentului în ceea ce priveşte reducerea semnelor şi simptomelor precum şi rata progresiei deteriorărilor articulare în cazul utilizării Humira 40 mg administrat la două săptămâni/terapie concomitentă cu metotrexat, Humira 40 mg la două săptămâni administrat în monoterapie şi metotrexat în monoterapie, timp de 104 săptămâni. La finalizarea primelor 104 săptămâni, 497 pacienţi au fost înrolaţi într-o fază de extensie deschisă în care s-a administrat Humira 40 mg la două săptămâni pentru o periodă de până la 10 ani.

În fiecare din studiile PR VI şi VII au fost evaluaţi 60 pacienţi cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă cu vârsta ≥ 18 ani. Pacienţii înrolaţi în studii erau fie utilizatori ai Humira 40

mg/0,8 ml şi s-a evaluat media durerii la locul injectării ca fiind cel puţin 3 cm (pe o scală analogă vizuală (SAV) între 0 şi 10 cm) fie erau subiecţi care nu au avut tratament biologic anterior începerii tratamentului cu Humira 40 mg/0,8 ml. Pacienţii au fost randomizaţi pentru a primi o singură doză de Humira 40 mg/0,8 ml sau Humira 40 mg/0,4 ml, urmată la doza următoare de o singură injecţie de tratament alternativ.

Obiectivul principal final al studiilor PR I, II şi III şi obiectivul secundar final al studiului PR IV, a fost procentul de pacienţi care au prezentat un răspuns ACR 20 în Săptămâna 24 sau 26. Obiectivul principal final al studiului PR V a fost procentul de pacienţi care au obţinut un răspuns ACR 50 în Săptămâna 52. Studiile PR III şi V au avut un obiectiv final suplimentar la 52 săptămâni şi anume întârzierea progresiei bolii (evidenţiată cu ajutorul parametrilor examinării radiologice). Studiul PR III a mai avut ca obiectiv primar final şi modificarea calităţii vieţii. Obiectivul principal final al studiilor PR VI şi VII a fost durerea la locul injectării imediat după administrarea dozei, măsurată pe o scală analogă vizuală (SAV) între 0 şi 10 cm.

Răspuns ACR

Procentul de pacienţi trataţi cu Humira care au obţinut un răspuns ACR 20, 50 şi 70 a fost consecvent în studiile PR I, II şi III. Răspunsul terapeutic la doza de 40 mg administrată din două în două săptămâni este prezentat în Tabelul 5.

Tabelul 5
Răspunsul ACR în cadrul studiilor placebo controlate
(Procentul de pacienţi)

Răspunsul	Studiul PR I[a]**		Studiul PR II[a]**		Studiul PR III[a]**	
	Placebo/ MTX[c] n=60	Humira[b]/ MTX[c] n=63	Placebo n=110	Humira[b] n=113	Placebo/ MTX[c] n=200	Humira[b]/ MTX[c] n=207
ACR 20						
6 luni	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 luni	NA	NA	NA	NA	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 luni	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 luni	NA	NA	NA	NA	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 luni	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 luni	NA	NA	NA	NA	4,5%	23,2%

[a]Studiul PR I la 24 săptămâni, studiul PR II la 26 săptămâni şi studiul PR III la 24 şi 52 săptămâni
[b]40 mg Humira administrate din două în două săptămâni
[c] MTX=metotrexat
**p <0,01, Humira faţă de placebo

În studiile PR I-IV, toate componentele individuale ale criteriilor răspunsului ACR (număr de articulaţii dureroase şi tumefiate, evaluarea medicilor şi pacienţilor referitoare la activitatea bolii şi la durere, valorile indicelui de incapacitate (HAQ) şi valorile CRP (mg/dl)) au fost ameliorate după 24 sau 26 săptămâni comparativ cu placebo. În studiul PR III, aceste ameliorări s-au menţinut pe o durată de 52 săptămâni.

În faza de extensie deschisă a unui studiu III pentru PR, majoritatea pacienţilor care au avut răspuns conform criteriilor ACR, atunci când au fost evaluaţi, au menţinut răspunsul timp de până la 10 ani. Din 207 pacienţi care au fost randomizaţi cu Humira 40 mg la două săptămâni, 114 pacienţi au continuat Humira 40 mg la două săptămâni, timp de 5 ani. Dintre aceştia, 86 pacienţi (75,4%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 20; 72 pacienţi (63,2%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 50 şi 41 pacienţi (36%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 70. Din 207 pacienţi, 81 pacienţi au continuat Humira 40 mg la două săptămâni, timp de 10 ani. Dintre aceştia, 64 pacienţi (79%) au avut

răspuns conform criteriilor ACR 20; 56 pacienţi (69,1%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 50 şi 43 pacienţi (53,1%) au avut răspuns conform criteriilor ACR 70.

În studiul PR IV, răspunsul ACR 20 la pacienţii trataţi cu Humira şi tratamentul standard a fost, din punct de vedere statistic, semnificativ mai bun decât în cazul pacienţilor trataţi cu placebo şi tratamentul standard ($p < 0,001$).

În studiile PR I-IV, pacienţii trataţi cu Humira atinseseră deja atât răspuns ACR 20, cât şi ACR 50, semnificative din punct de vedere statistic comparativ cu placebo, după numai una sau două săptămâni de la iniţierea tratamentului.

În studiul PR V, în Săptămâna 52, la pacienţii cu poliartrită reumatoidă precoce, netrataţi anterior cu metotrexat, tratamentul concomitent cu Humira şi metotrexat a dus la atingerea unui răspuns ACR mai rapid şi semnificativ mai mare decât în cazul folosirii metotrexat în monoterapie şi Humira în monoterapie. Răspunsurile au fost menţinute până în Săptămâna 104 (vezi Tabelul 6).

Tabelul 6
Răspunsul ACR în cadrul studiului PR V
(Procentul de pacienţi)

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

[a] valoarea p este obţinută prin compararea perechilor metotrexat monoterapie şi combinaţia Humira/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney
[b] valoarea p este obţinută prin compararea perechilor Humira monoterapie şi combinaţia Humira/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney
[c] valoarea p este obţinută prin compararea perechilor Humira monoterapie şi metotrexat monoterapie folosindu-se testul U, Mann-Whitney

În extensia deschisă a studiului PR V, ratele de răspuns ACR urmărite o perioadă de până la 10 ani s-au menținut. Dintre cei 542 pacienți care au fost randomizați pentru Humira 40 mg la două săptămâni, 170 pacienți au continuat tratamentul cu Humira 40 mg la două săptămâni timp de 10 ani. Dintre aceștia, 154 pacienți (90,6%) au avut răspuns ACR 20; 127 pacienți (74,7%) au avut răspuns ACR 50 și 102 pacienți (60,0%) au avut răspuns ACR 70.

În săptămâna 52, 42,9% din pacienţii care au primit un tratament concomitent cu Humira şi metotrexat au obţinut remisiune clinică (DAS28 (PCR) < 2,6) comparativ cu 20,6% din pacienţi care au primit metotrexat în monoterapie şi 23,4% din pacienţii care au primit Humira în monoterapie. Tratamentul concomitent cu Humira şi metotrexat a fost superior din punct de vedere clinic şi statistic în ceea ce priveşte obţinerea unei remisiuni a bolii la pacienţii cu poliartrită reumatoidă precoce moderată până la severă, comparativ cu tratamentul cu metotrexat ($p < 0,001$) sau Humira în monoterapie ($p < 0,001$). Răspunsul pentru cele două grupuri de monoterapie a fost similar (p=0,447). Dintre cei 342 de subiecți randomizați inițial pentru Humira în monoterapie sau la tratament asociat Humira/metotrexat și care au intrat în extensia deschisă a studiului, 171 subiecți au finalizat 10 ani de tratament cu Humira. Dintre aceștia, 109 subiecți (63,7%) au fost raportați ca fiind în remisie la 10 ani.

Răspuns radiografic

În studiul PR III, în care pacienţii trataţi cu Humira au avut o durată medie a poliartritei reumatoide de aproximativ 11 ani, distrugerea articulară structurală a fost evaluată radiografic şi exprimată ca modificare a Scorului Sharp Total (SST) modificat şi a componentelor sale, a scorului de eroziune şi a scorului de îngustare a spaţiului articular. La 6 şi 12 luni pacienţii care au primit Humira concomitent cu metotrexat au demonstrat o evoluţie radiografică semnificativ mai redusă decât pacienţii care au primit doar metotrexat (vezi Tabelul 7).

În faza de extensie deschisă a studiului PR III, la o parte dintre pacienţi, reducerea ratei de progresie a distrugerii structurale este menţinută pe durata a 8 şi 10 ani. Au fost evaluaţi radiografic, la 8 ani, 81 din 207 pacienţi trataţi iniţial cu 40 mg Humira la două săptămâni. Printre aceştia, 48 pacienţi nu au demonstrat o evoluţie a distrugerii structurale faţă de starea iniţială, exprimată ca modificare în 0,5 sau mai puţin a scorului SSTm. La 10 ani, au fost evaluaţi radiologic 79 din 207 pacienţi trataţi iniţial cu Humira 40 mg la două săptămâni. Dintre aceştia, 40 de pacienţi nu au arătat nicio evoluţie a distrugerii structurale definită de o schimbare faţă de valoarea iniţială, în SSTm de 0,5 sau mai puţin.

Tabelul 7
Modificări radiografice medii peste 12 luni în cadrul Studiului PR III

	Placebo/ MTX[a]	Humira/MTX 40 mg din două în două săptămâni	Placebo/MTX-Humira/MTX (Interval[b] de siguranţă 95%)	Valoarea p
Scor Sharp Total	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001[c]
Scor de uzură	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
Scor JSN[d]	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

[a] metotrexat
[b] intervale de siguranţă de 95% pentru diferenţele de modificare a scorurilor între metotrexat şi Humira.
[c] Pe baza analizei scorurilor
[d] Îngustarea spaţiului articular

În studiul PR V, distrucţia structurală a articulaţiilor a fost evaluată radiologic şi a fost formulată ca schimbare în Scorul Sharp Total (vezi Tabelul 8).

Tabelul 8
Modificări medii radiografice în Săptămâna 52, în cadrul Studiului PR V

	MTX n=257 (95% interval de siguranţă)	Humira n=274 (95% interval de siguranţă)	Humira/ MTX n=268 (95% interval de siguranţă)	valuare p-[a]	valuare p-[b]	valuare p-[c]
Scor Sharp Total	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Scor de eroziune	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Scor 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] valoarea p este obţinută prin compararea perechilor metotrexat monoterapie şi combinaţia Humira/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney
[b] valoarea p este obţinută prin compararea perechilor Humira monoterapie şi combinaţia Humira/metotrexat, folosindu-se testul U, Mann-Whitney
[c] valoarea p este obţinută prin compararea perechilor Humira monoterapie şi metotrexat monoterapie folosindu-se testul U, Mann-Whitney

După 52 şi respectiv 104 săptămâni de tratament, procentul pacienţilor la care nu s-a observat progresie (modificare faţă de valoarea iniţială a Scorului Sharp Total ≤ 0,5) a fost semnificativ mai

mare în grupul tratat concomitent cu Humira şi metotrexat (63,8% şi respectiv 61,2%) comparativ cu grupul tratat cu metotrexat în monoterapie (37,4% şi respectiv 33,5%, p < 0,001) şi grupul tratat cu Humira în monoterapie (50,7%, p < 0,002 şi respectiv 44,5%, p < 0,001).

În extensia deschisă a studiului PR V, la pacienții randomizați inițial pentru metotrexat în monoterapie, pentru Humira în monoterapie și respectiv pentru tratament concomitent cu Humira/metotrexat, modificarea medie a scorului Sharp total modificat la nivelul anului al 10-lea față de valoarea inițială a fost de 10,8, 9,2 și respectiv 3,9. Proporțiile corespunzătoare de pacienți fără progresie radiografică au fost 31,3%, 23,7% și respectiv 36,7%.

Calitatea vieţii şi funcţionalitatea articulară

Calitatea vieţii în funcţie de starea de sănătate şi funcţia motorie au fost evaluate cu ajutorul indicelui de dizabilitate din chestionarul de evaluare a sănătăţii (Health Assessment Questionaire–HAQ) în toate cele patru studii adecvate şi bine controlate şi a fost un obiectiv primar prespecificat la Săptămâna 52 în studiul PR III. Toate dozele/schemele de administrare a Humira în toate cele patru studii au demonstrat ameliorarea mai mare, semnificativ statistic, a indexului HAQ faţă de situaţia iniţială, în Luna 6, comparativ cu placebo. Aceeaşi situaţie a fost observată în studiul PR III la Săptămâna 52. Rezultatele SF36 (Short Form Health Survay- Sondaj asupra stării de sănătate, forma prescurtată) pentru toate dozele/schemele de administrare a Humira din cele patru studii susţin observaţiile/rezultatele anterior anunţate cu scoruri semnificative statistic ale evaluării componenţei fizice precum şi cu scoruri semnificative statistic referitoare la durere şi la domeniul vitalităţii pentru doza de 40 mg o dată la 2 săptămâni. În toate cele trei studii în care s-a monitorizat fatigabilitatea (studiile PR I, III, IV), a fost observată o reducere semnificativă statistic a acesteia, aşa cum a fost evaluată prin scorurile de evaluare funcţională a terapiei pentru o boală cronică (FACIT).

În studiul PR III, majoritatea pacienţilor care au atins ameliorarea funcţiei motorii şi au continuat tratamentul, au menţinut ameliorarea până în săptămâna 520 (120 luni) de tratament de tip "deschis". Ameliorarea calităţii vieţii a fost măsurată până în săptămâna 156 (36 luni) şi ameliorarea s-a menţinut pe parcursul acestei perioade.

În studiul PR V, îmbunătăţirea indicelui de dizabilitate HAQ şi componenta fizică a SF36 au prezentat o ameliorare mai mare în tratamentul concomitent cu Humira şi metotrexat comparativ cu tratamentul cu metotrexat şi Humira în monoterapie în Săptămâna 52, îmbunătăţire care s-a menţinut până în Săptămâna 104 (p < 0,001). La cei 250 de subiecți care au finalizat faza de extensie deschisă a studiului, îmbunătățirea funcției fizice a fost menținută pe parcursul perioadei de 10 ani de tratament.

Durere la locul injecţiei

În studiile cumulate încrucişate PR VI şi VII, s-a observat o diferenţă semnificativ statistic în ceea ce priveşte durerea la locul injecţiei imediat după administrarea dozei între Humira 40 mg/0,8 ml şi Humira 40 mg/0,4 ml (media de 3,7 cm SAV comparativ cu 1,2 cm, pe o scară de la 0 la10 cm, P < 0,001). Aceasta diferenţă reprezintă o reducere medie de 84% a durerii la locul injecţiei.

Psoriazis

Siguranţa şi eficacitatea tratamentului cu Humira au fost evaluate în studii clinice randomizate, dublu-orb, la pacienţii adulţi cu plăci cronice de psoriazis (cu interesare a BSA (Aria de suprafaţă corporală) ≥ 10% şi Indicele de Severitate a Suprafeţelor de Psoriazis (PASI) ≥ 12 sau ≥ 10) care erau candidaţi la un tratament sistemic sau fototerapie. 73% din pacienţii înrolaţi în Studiile I şi II cu privire la psoriazis au utilizat anterior tratament sistemic sau fototerapie. Siguranța și eficacitatea tratamentului cu Humira au fost evaluate și la pacienți adulți cu placarde cronice moderate până la severe de psoriazis și concomitent psoriazis palmar și/sau plantar care erau candidați la un tratament sistemic într-un studiu clinic randomizat dublu-orb (Studiul III referitor la psoriazis).

Studiul I (REVEAL) cu privire la psoriazis a evaluat 1212 pacienţi pe parcursul a trei perioade de tratament. În timpul perioadei A, pacienţii au utilizat placebo sau Humira în doza iniţială de 80 mg urmată după o săptămână de la doza iniţială, de 40 mg la două săptămâni. După 16 săptămâni de

tratament, pacienţii care au atins cel puţin un PASI 75 (scorul PASI îmbunătăţit cu cel puţin 75% faţă de valoarea iniţială), au intrat în Perioada B şi au utilizat deschis 40 mg Humira la două săptămâni. Pacienţii care au menţinut un răspuns ≥ PASI 75 în Săptămâna 33 şi au fost iniţial randomizaţi cu tratament activ în Perioada A, au fost re-randomizaţi în Perioada C să utilizeze 40 mg Humira la două săptămâni sau placebo pentru încă 19 săptămâni. Pentru toate grupele de tratament, scorul mediu iniţial PASI a fost de 18,9 şi scorul iniţial de Evaluarea Medicală Globală (PGA) a fost clasificat de la "moderat" (au fost incluşi 53% din subiecţi), la "sever"(41%) şi la "foarte sever" (6%).

Studiul II (CHAMPION) a comparat eficacitatea şi siguranţa utilizării Humira la 271 pacienţi faţă de utilizarea metotrexatului şi placebo. Pacienţii au utilizat placebo, o doză iniţială de 7,5 mg metotrexat (MTX) şi apoi doza a crescut până în Săptămâna 12, până la doza maximă de 25 mg, sau o doză iniţială de 80 mg Humira urmată de 40 mg la două săptămâni (la o săptămână după doza iniţială) timp de 16 săptămâni. Nu sunt date disponibile privind comparaţia Humira şi MTX peste 16 săptămâni de tratament. Pacienţii care au utilizat MTX şi care au atins un răspuns ≥ PASI 50 în săptămâna 8 şi/sau 12 nu au utilizat doze suplimentare crescute. Pentru toate grupele de tratament, scorul mediu iniţial PASI a fost de 19,7 şi scorul iniţial PGA a fost clasificat de la "uşor" (< 1%), la "moderat" (48%), la "sever" (46%) şi la "foarte sever" (6%).

Pacienţii care au participat în studiile de fază 2 şi 3 pentru psoriazis au fost eligibili pentru înrolarea într-un studiu extins, deschis în care Humira a fost administrat suplimentar pentru încă cel puţin 108 săptămâni.

În Studiile I şi II cu privire la psoriazis, criteriul final principal a fost procentul pacienţilor care au atins un răspuns PASI 75 de la iniţiere până în săptămâna 16 (vezi Tabelul 9 şi 10).

Tabelul 9
Studiul I (REVEAL) Psoriazis
Rezultate privind eficacitatea în Săptămâna 16

	Placebo N=398 n (%)	**40 mg Humira la două săptămâni N=814 n (%)**
≥ PASI 75[a]	26 (6,5)	578 (70,9)[b]
PASI 100	3 (0,8)	163 (20)[b]
PGA: Normal/minimal	17 (4,3)	506 (62,2)[b]

[a] Procentul pacienţilor care au atins răspunsul PASI 75 a fost calculat ca interval ajustat la valoarea medie
[b] $p < 0,001$, Humira versus placebo

Tabelul 10
Studiul II (CHAMPION) Psoriazis
Rezultate privind eficacitatea în Săptămâna 16

	Placebo N=53 n (%)	**MTX N=110 n (%)**	**40 mg Humira la două săptămâni N=814 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: Normal/minimal	6 (11,3)	33 (30)	79 (73,1)[a, b]

[a] $p < 0,001$Humira *versus* placebo
[b] $p < 0,001$ Humira *versus* metotrexat
[c] $p < 0,01$ Humira *versus* placebo
[d] $p < 0,05$ Humira *versus* metotrexat

În Studiul I cu privire la psoriazis, 28% din pacienţii care au răspuns PASI 75 şi au fost re-randomizaţi cu placebo în Săptămâna 33 comparativ cu 5% care au continuat Humira, $p < 0,001$, au fost calificaţi cu "pierderea răspunsului corespunzător" (scorul PASI după Săptămâna 13 şi în sau înainte de

Săptămâna 52 a avut ca rezultat un răspuns < PASI 50 faţă de valoarea iniţială cu o creştere minimă de 6 puncte a scorului PASI faţă de Săptămâna 33). 38% (25/66) şi 55% (36/66) din pacienţii care au pierdut răspunsul corespunzător după re-randomizare cu placebo, care apoi au fost înrolaţi în studiul extensiv deschis, au avut răspuns PASI 75 după 12 şi respectiv 24 săptămâni de re-tratament.

În Studiul I cu privire la psoriazis, 233 pacienţii care au prezentat un răspuns PASI 75 în Săptămâna 16 şi în Săptămâna 33 au urmat tratament neîntrerupt cu Humira timp de 52 săptămâni şi au continuat tratamentul cu Humira într-un studiu de tip extins, deschis. După o perioadă suplimentară de tip deschis de 108 săptămâni de tratament (în total 160 săptămâni), PASI 75 şi scorul minim iniţial PGA la aceşti pacienţi a fost 74,7% şi respectiv 59%. Într-o analiză în care toţi pacienţii care au fost scoşi din studiu din cauza evenimentelor adverse sau a lipsei de eficacitate sau a căror doză a fost crescută au fost consideraţi non-responsivi, PASI 75 şi scorul minim iniţial PGA la aceşti pacienţi au fost 69,6% şi respectiv 55,7%, după o perioadă suplimentară de tip deschis de 108 săptămâni de tratament (în total 160 săptămâni).

Într-un studiu de tip extins, deschis, 347 pacienţi care au răspuns la tratament în mod constant, au participat la o evaluare a perioadei de întrerupere şi de reluare a tratamentului. În timpul perioadei de întrerupere a tratamentului, simptomele psoriazisului au revenit de-a lungul perioadei cu un interval de timp median între recăderi (scădere a scorului iniţial PGA la "moderat" sau chiar mai grav) de aproximativ 5 luni. Niciunul dintre aceşti pacienţi nu a prezentat rebound în timpul perioadei de întrerupere a tratamentului. 76,5% (218/285) dintre pacienţi care au reluat tratamentul au avut după 16 săptămâni de la reînceperea tratamentului un răspuns PGA "uşor" sau "minim", indiferent dacă simptomatologia a recidivat în timpul întreruperii tratamentului sau nu (69,1% [123/178] dintre pacienţii a căror simptomatologie a recidivat şi respectiv 88,8% [95/107] dintre pacienţii a căror simptomatologie nu a recidivat în timpul perioadei de întrerupere a tratamentului). S-a observat un profil al siguranţei similar în timpul perioadei de reluare a tratamentului cu cel din perioada de întrerupere a tratamentului.

A fost demonstrată prin DLQI (Indice Dermatologic privind Calitatea Vieţii) o îmbunătăţire semnificativă în Săptămâna 16 faţă de faza iniţială, comparativ cu placebo (Studiul I şi II) şi cu MTX (Studiul II). În Studiul I, îmbunătăţirea scorurilor componentelor fizice şi mentale ale SF-36 a fost de asemenea semnificativă în comparaţie cu placebo.

În studiul extins, deschis, 26,4% (93/349) şi 37,8% (132/349) dintre pacienţii cărora li s-a crescut doza de la 40 mg la două săptămâni, la 40 mg săptămânal datorită răspunsului PASI sub 50%, au prezentat răspuns PASI 75 în săptămâna 12 şi respectiv 24.

În Studiul III cu privire la psoriazis (REACH) au fost comparate eficacitatea și siguranța Humira față de placebo la 72 pacienți cu placarde cronice moderate până la severe de psoriazis și psoriazis palmar și/sau plantar. Pacienților li s-a administrat o doză inițială de 80 mg Humira, urmată de 40 mg la fiecare două săptămâni (cu începere la o săptămână de la doza inițială) sau placebo pentru 16 săptămâni. În săptămâna 16, o proporție statistic semnificativ mai mare de pacienți care au utilizat Humira au obținut un răspuns PGA "fără leziuni" sau "cu leziuni minime" pentru mâini și/sau picioare comparativ cu pacienții care au utilizat placebo (30,6%, respectiv 4,3% [P = 0,014]).

În Studiul IV cu privire la psoriazis au fost comparate eficacitatea și siguranța Humira față de placebo la 217 pacienți adulți cu psoriazis unghial moderat până la sever. Pacienții au primit o doză inițială de Humira 80 mg urmată de 40 mg la două săptămâni (cu începere la o săptămână de la doza inițială) sau placebo, pentru 26 săptămâni urmat de un tratament deschis cu Humira pentru încă 26 săptămâni. Evaluarea psoriazisului unghial a inclus Indicele de severitate al psoriazisului unghial modificat (mNAPSI), Evaluarea globală a medicului pentru psoriazisul unghial (PGA-F) și Indicele de severitate a psoriazisului unghial (NAPSI) (vezi Tabelul 10). Humira a demonstrat un beneficiu al tratamentului la pacienții cu psoriazis unghial cu grade diferite de afectare cutanată (BSA≥ 10% (60% dintre pacienți) și BSA< 10% și ≥ 5% (40% dintre pacienți)).

Tabelul 11
Studiul IV pentru psoriazis
Rezultate privind eficacitatea la 16, 26 şi 52 săptămâni

Obiectiv final	Săptămâna 16 Controlat - Placebo		Săptămâna 26 Controlat - Placebo		Săptămâna 52 Deschis
	Placebo N=108	Humira 40 mg la două săptămâni N=109	Placebo N=108	Humira 40 mg la două săptămâni N=109	Humira 40 mg la două săptămâni N=80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F normal/minim şi îmbunătăţire ≥ 2 unităţi (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Modificare procentuală a scorului NAPSI total (%)	-7,8	-44,2 [a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2
[a] p< 0,001; Humira *vs.* placebo					

În săptămâna 26, la pacienţii trataţi cu Humira s-au observat îmbunătăţiri semnificative statistic comparativ cu placebo ale Indicelui Dermatologic privind calitatea vieţii (DLQI).

Hidradenită supurativă

Eficacitatea şi siguranţa Humira au fost evaluate în studii randomizate, dublu-orb, comparativ cu placebo şi într-un studiu deschis extins la pacienţi adulţi cu hidradenită supurativă (HS) moderată până la severă care au avut intoleranţă, au avut o contraindicaţie sau nu au răspuns corespunzător după o perioadă de cel puţin 3 luni de tratament sistemic cu antibiotice. Pacienţii din studiile HS-I şi HS-II au avut Stadiul II sau III Hurley de boală cu cel puţin 3 abcese sau noduli inflamatori.

Studiul HS-I (PIONEER I) a evaluat 307 pacienţi în 2 perioade de tratament. În Perioada A, pacienţii au primit placebo sau Humira la o doză iniţială de 160 mg în Săptămâna 0, 80 mg în Săptămâna 2 şi 40 mg în fiecare săptămână începând cu Săptămâna 4 până în Săptămâna 11. În timpul studiului nu a fost permisă utilizarea concomitentă de antibiotice. După 12 săptămâni de tratament, pacienţii care au primit Humira în perioada A au fost re-randomizaţi în Perioada B la 1 din 3 grupuri de tratament (Humira 40 mg în fiecare săptămână, Humira 40 mg la două săptămâni sau placebo din Săptămâna 12 până în Săptămâna 35). Pacienţii care au fost randomizaţi la placebo în Perioada A au fost desemnaţi să primească Humira 40 mg în fiecare săptămână, în perioada B.

Studiul HS-II (PIONEER II) a evaluat 326 de pacienţi în 2 perioade de tratament. În Perioada A, pacienţii au primit placebo sau Humira la o doză iniţială de 160 mg în Săptămâna 0 şi 80 mg în Săptămâna 2 şi 40 mg în fiecare săptămână începând cu Săptămâna 4 până la Săptămâna 11. În timpul studiului, 19,3% dintre pacienţi au continuat tratamentul iniţial cu antibiotice pe cale orală. După 12 săptămâni de tratament, pacienţii care au primit Humira în perioada A au fost re-randomizaţi în Perioada B la 1 din 3 grupuri de tratament (Humira 40 mg în fiecare săptămână, Humira 40 mg la două săptămâni sau placebo din Săptămâna 12 până în Săptămâna 35). Pacienţii care au fost randomizaţi la placebo în Perioada A au fost desemnaţi să primească placebo în Perioada B.

Pacienţii participanţi la studiile HS-I şi HS-II au fost eligibili pentru a fi înrolaţi într-un studiu deschis extins în care Humira 40 mg a fost administrat în fiecare săptămână. Expunerea medie în cadrul populaţiei totale care a utilizat adalimumab a fost de 762 zile. Pe parcursul celor 3 studii, pacienţii au utilizat zilnic antiseptice topice pentru spălare.

Răspuns clinic

Au fost evaluate reducerea leziunilor inflamatorii şi prevenirea agravării abceselor şi a drenajului fistulelor cu ajutorul Răspunsului Clinic în Hidradenita Supurativă (HiSRC; reducere cu cel puţin 50% a numărului total de abcese şi de noduli inflamatorii, cu nicio creştere a numărului de abcese şi nicio creştere a numărului de drenaje ale fistulei faţă de valoarea iniţială). Reducerea durerii cutanate

cauzate de HS a fost evaluată cu ajutorul unei Scale de Evaluare Numerică la pacienţii care au fost înrolaţi în studiu având un scor iniţial de 3 sau mai mare, pe o scală de 11 puncte.

În săptămâna 12, un procent semnificativ mai mare de pacienţi trataţi cu Humira a atins HiSRC comparativ cu placebo. În săptămâna 12, un procent semnificativ mai mare de pacienţi din studiul HS-II a înregistrat o scădere semnificativă clinic a durerii cutanate cauzate de HS (vezi Tabelul 12). La pacienţii trataţi cu Humira s-a redus semnificativ riscul de acutizare a bolii în primele 12 săptămâni de tratament.

Tabelul 12: Rezultate privind eficacitatea la 12 săptămâni, Studiile I şi II pentru HS

	HS Studiul I		**HS Studiul II**	
	Placebo	**Humira 40 mg săptămânal**	**Placebo**	**Humira 40 mg săptămânal**
Răspuns Clinic în Hidradenita Supurativă (HiSRC)[a]	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%) *	N=163 45 (27,6%)	N=163 96 (58,9%) ***
≥ 30% Reducere a durerii cutanate[b]	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N=111 23 (20,7%)	N=105 48 (45,7%) ***

* $p < 0,05$, ***$p < 0,001$, Humira comparativ cu placebo

[a] Dintre toţi pacienţii randomizaţi.

[b] Dintre pacienţii cu un scor iniţial de evaluare a durerii cutanate cauzate de HS ≥ 3, pe Scala de Evaluare Numerică 0 – 10; 0 = fără durere cutanată, 10 = cea mai intensă durere cutanată care poate fi imaginată

Tratamentul cu Humira 40 mg în fiecare săptămână a redus semnificativ riscul de agravare a abceselor şi drenajul fistulelor. În primele 12 săptămâni ale studiilor HS-I şi HS-II, procente de aproximativ două ori mai mari de pacienţi din grupul placebo au prezentat agravare a abceselor (23,0% comparativ cu respectiv 11,4%) şi drenajul fistulelor (30,0 % comparativ cu respectiv 13,9%), comparativ cu cei din grupul Humira.

În săptămâna 12 faţă de momentul iniţial s-au demonstrat ameliorări mai importante comparativ cu placebo ale calităţii vieţii legate de sănătatea dermatologică specifică, măsurată prin Indicele Dermatologic privind Calitatea Vieţii (DLQI, Studiile HS-I şi HS-II), ale satisfacţiei globale a pacientului faţă de tratamentul medicamentos, măsurată prin Chestionarul de Satisfacţie a pacientului – legat de medicamente (TSQM; Studiile HS-I şi HS-II), precum şi ale sănătăţii fizice, măsurată prin scorul componentei fizice a SF-36 (Studiul HS-I).

La pacienţii cu cel puţin un răspuns parţial la Humira 40 mg pe săptămână în Săptămâna 12, rata HiSRC în Săptămâna 36 a fost mai mare la pacienţii care au continuat Humira săptămânal decât la pacienţii la care frecvenţa dozei a fost redusă la o dată la două săptămâni sau la care tratamentul a fost întrerupt (vezi Tabelul 13).

Tabelul 13: Procentul pacienţilor[a] care au atins HiSRC[b] în Săptămânile 24 şi 36 după schimbarea tratamentului de la Humira administrat săptămânal în săptămâna 12

	Placebo (întrerupere tratament) N = 73	**Humira 40 mg o dată la două săptămâni N = 70**	**Humira 40 mg săptămânal N = 70**
Săptămâna 24	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
Săptămâna 36	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)

[a] Pacienţi cu cel puţin un răspuns parţial la Humira 40 mg săptămânal după 12 săptămâni de tratament.

[b] Pentru pacienţii care au îndeplinit criteriile specifice protocolului pentru pierderea răspunsului sau absenţa oricărei ameliorări s-a solicitat ieşirea din studii şi au fost număraţi ca pacienţi fără răspuns la tratament.

În rândul pacienţilor care au răspuns cel puţin parţial în Săptămâna 12 şi care au primit tratament săptămânal continuu cu Humira, rata HiSRC în Săptămâna 48 a fost de 68,3% şi în Săptămâna 96 a fost 65,1%. Nu s-au înregistrat rezultate noi privind siguranţa în timpul tratamentului cu o durată mai mare, cu Humira 40 mg săptămânal timp de 96 săptămâni.

Printre pacienţii al căror tratament cu Humira a fost întrerupt în Săptămâna 12 în Studiile HS-I şi HS-II, la 12 săptămâni după reintroducerea Humira 40 mg săptămânal rata HiSRC a revenit la niveluri similare cu cele observate înainte de întrerupere (56,0%).

Boală Crohn

Siguranţa şi eficacitate Humira au fost evaluate la peste 1500 pacienţi cu boală Crohn activă moderată până la severă (Index de Activitate a bolii Crohn (IABC) ≥ 220 şi ≤ 450) în studii placebo controlate dublu orb, randomizate. Au fost permise doze fixe concomitente de aminosalicilaţi, corticosteroizi şi/sau imunomodulatoare şi 80% din pacienţi au primit în continuare cel puţin unul dintre aceste medicamente.

Inducerea remisiei clinice (definită ca IABC <150) a fost evaluată în două studii, studiul BC I (CLASSIC I) şi studiul BC II (GAIN). La unul din patru grupuri de tratament din studiul BC I, au fost randomizaţi 299 pacienţi fără antagonişti TNF; placebo în săptămâna 0 şi 2, 160 mg Humira în Săptămâna 0 şi 80 mg în Săptămâna 2, 80 mg în Săptămâna 0 şi 40 mg în Săptămâna 2 şi 40 mg în Săptămâna 0 şi 20 mg în Săptămâna 2. În studiul BC II, 325 pacienţi care nu au răspuns sau au avut intoleranţă la infliximab au fost randomizaţi să primească ori 160 mg Humira în Săptămâna 0 şi 80 mg în Săptămâna 2 sau placebo în Săptămâna 0 şi 2. Cei care nu au răspuns de la început la tratament au fost excluşi din studiu şi de aceea aceşti pacienţi nu au fost evaluaţi în continuare.

În studiul BC III (CHARM) a fost evaluată menţinerea remisiei clinice. În studiul BC III, 854 pacienţi au primit deschis 80 mg în Săptămâna 0 şi 40 mg în Săptămâna 2. În săptămâna 4, pacienţii au fost randomizaţi cu 40 mg la două săptămâni, 40 mg în fiecare săptămână, sau placebo, cu o durată totală a studiului de 56 săptămâni. Pacienţii cu răspuns clinic (scăderea IABC ≥ 70) în Săptămâna 4 au fost stratificaţi şi analizaţi separat de cei care nu au răspuns clinic în Săptămâna 4. Tratamentul cu corticosteroizi a fost permis după Săptămâna 8.

Inducerea remisiunii şi ratele răspunsului din studiile BC I şi BC II sunt prezentate în Tabelul 14.

Tabelul 14
Inducerea Remisiei Clinice şi Răspuns
(Procentul Pacienţilor)

	Studiul BC I: Pacienţi care nu au primit infliximab			**Studiul BC II: Pacienţi care au primit anterior infliximab**	
	Placebo N=74	**Humira 80/40 mg N=75**	**Humira 160/80 mg N=76**	**Placebo N=166**	**Humira 160/80 mg N=159**
Săptămâna 4					
Remisie clinică	12%	24%	36%*	7%	21%*
Răspuns clinic (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Toate valorile p sunt comparaţii pereche ale rapoartelor Humira *versus* placebo
* $p < 0,001$
** $p < 0,01$

Rate de remisie asemănătoare s-au observat în săptămâna 8 la tratamentele de iniţiere cu 160/80 mg şi 80/40 mg, iar în grupul 160/80 mg au fost notate mai frecvent reacţii adverse.

În studiul BC III, în Săptămâna 4, 58% (499/854) din pacienţi au avut răspuns clinic şi au fost evaluaţi în analiza iniţială. Din cei cu răspuns clinic în Săptămâna 4, 48% au fost expuşi anterior unui alt tratament anti TNF. Menţinerea remisiei şi ratele răspunsului clinic sunt prezentate în Tabelul 15.

Rezultatele remisiei clinice au rămas relativ constante indiferent de expunerea anterioară la antagoniştii TNF.

În Săptămâna 56, s-a observat o scădere semnificativă statistic a numărului de spitalizări cauzate de boală şi a numărului de intervenţii chirurgicale la grupul tratat cu adalimumab comparativ cu grupul tratat cu placebo.

Tabelul 15
Menţinerea Remisiei Clinice şi Răspunsul
(Procentul Pacienţilor)

	Placebo	**40 mg Humira la două săptămâni**	**40 mg Humira săptămânal**
Săptămâna 26	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Remisie clinică	17%	40%*	47%*
Răspuns clinic (CR-100)	27%	52%*	52%*
Pacienţi cu remisie fără steroizi timp de > =90 zile[a]	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Săptămâna 56	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Remisie clinică	12%	36%*	41%*
Răspuns clinic (CR-100)	17%	41%*	48%*
Pacienţi cu remisie fără steroizi timp de >=90 zile[a]	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p < 0,001 pentru Humira *versus* placebo comparaţii pereche ale rapoartelor
** p < 0,02 pentru Humira *versus* placebo comparaţii pereche ale rapoartelor
[a] Pentru cei care au primit de la început corticosteroizi

Din pacienţii care nu au răspuns în Săptămâna 4, 43% dintre pacienţii care au primit în continuare Humira, au răspuns până în Săptămâna 12, comparativ cu 30% dintre pacienţii care au primit în continuare placebo. Aceste rezultate arată că unii pacienţi care nu au răspuns până în Săptămâna 4 au beneficiat de continuarea tratamentului până în Săptămâna 12. Continuarea tratamentului mai mult de 12 săptămâni nu a avut ca rezultat un număr semnificativ mai mare de răspunsuri (vezi pct.4.2).

117 din 276 pacienţi din studiul BC I şi 272 din 777 pacienţi din studiile BC II şi III, au fost monitorizaţi pe o perioadă de 3 ani de tratament deschis cu adalimumab. 88 şi respectiv 189 pacienţi au continuat să fie în remisie clinică. La 102 şi respectiv 233 pacienţi s-a menţinut răspunsul clinic (CR-100).

Calitatea vieţii

În studiile BC I şi BC II, îmbunătăţirea semnificativă statistic a indicelui total din chestionarul de evaluare a bolii intestinale privind semnele inflamatorii specifice bolii (IBDQ) a fost atinsă în Săptămâna 4 la pacienţii randomizaţi cu Humira 80/40 mg şi 160/80 mg, comparativ cu placebo şi a fost semnalată de asemenea, în studiul BC III, în Săptămâna 26 şi 56 la pacienţii din grupul adalimumab comparativ cu grupul placebo.

Colita ulcerativă

În studii randomizate, dublu-orb, placebo controlate, au fost evaluate siguranţa şi eficacitatea utilizării dozelor multiple de Humira la pacienţi adulţi cu colită ulcerativă acută forma moderată până la severă (scor Mayo de 6 până la 12 cu subscor endoscopic de 2 până la 3).

În studiul UC-I, 390 pacienţii randomizaţi care nu au utilizat anterior tratament cu antagonişti TNF, li s-a administrat fie placebo în Săptămâna 0 şi 2, o doză Humira 160 mg în Săptămâna 0 urmată de 80 mg în Săptămâna 2, fie o doză Humira 80 mg în Săptămâna 0 urmată de 40 mg în Săptămâna 2. După Săptămâna 2, pacienţii din ambele braţe cu adalimumab au utilizat 40 mg o dată la două săptămâni. Remisia clinică (definită ca scor Mayo ≤ 2, cu niciun subscor > 1) a fost evaluată în săptămâna 8.

În studiul UC-II, 248 pacienţi au utilizat Humira 160 mg în Săptămâna 0, 80 mg în Săptămâna 2 şi după aceea, 40 mg o dată la două săptămâni şi 246 pacienţi au utilizat placebo. Rezultatele clinice pentru iniţierea remisiei au fost evaluate în Săptămâna 8 şi pentru menţinerea remisiei în Săptămâna 52.

În studiul UC-I (18% versus 9% respectiv, p=0,031) şi studiul UC-II (17% versus 9% respectiv, p=0,019), pacienţii cărora li s-a administrat la iniţiere Humira 160/80 mg au obţinut remisie clinică versus placebo în Săptămâna 8 într-un procent mai mare semnificativ statistic. În studiul UC-II, numărul pacienţilor care au utilizat tratament cu Humira 21/41 (51%) şi care erau în remisie în Săptămâna 8, au fost în remisie şi în Săptămâna 52.

Rezultatele studiului UC-II pentru populaţia totală sunt prezentate în Tabelul 16.

Tabelul 16
Răspuns, Remisie şi Vindecarea mucoasei în Studiul UC-II
(Procentul pacienţilor)

	Placebo	**Humira 40 mg la două săptămâni**
Săptămâna 52	**N=246**	**N=248**
Răspuns clinic	18%	30%*
Remisie clinică	9%	17%*
Vindecarea mucoasei	15%	25%*
Remisie fără steroizi pentru ≥ 90 zile [a]	6% (N=140)	13% * (N=150)
Săptămâna 8 şi 52		
Răspuns susţinut	12%	24%**
Remisie susţinută	4%	8%*
Vindecarea mucoasei susţinută	11%	19%*

Remisia clinică este scor Mayo ≤ 2 cu niciun subscor > 1;
Răspunsul clinic reprezintă scăderea scorului Mayo cu ≥ 3 puncte şi ≥ 30% faţă de valoarea iniţială, plus scăderea subscorului de sângerare rectală [SSR] cu ≥ 1 sau o valoare absolută a SSR de 0 sau 1.
*p < 0,05 pentru Humira *versus* perechilor de comparaţie placebo
**p < 0,001 pentru Humira *versus* perechilor de comparaţie placebo
[a] Pentru aceia care au utilizat iniţial corticosteroizi

Dintre acei pacienţi care în săptămâna 8 au avut un răspuns clinic, în Săptămâna 52, 47% au răspuns la tratament, 29% au fost în remisie, 41% au avut mucoasa intestinală vindecată şi 20% au fost în remisie fără steroizi pentru ≥ 90 zile.

În studiul UC-II, aproximativ 40% dintre pacienţi nu au răspuns anterior la tratamentul cu anti-TNF infliximab. Eficacitatea adalimumab la acei pacienţi a fost scăzută comparativ cu cea la pacienţii care nu au utilizat anterior anti-TNF. Din numărul pacienţilor care nu au răspuns anterior la tratamentul cu anti-TNF, 3% a obţinut remisia în Săptămâna 52 în grupul care a utilizat placebo şi 10% în grupul tratat cu adalimumab.

Pacienţii din studiile UC- I şi UC-II au avut opţiunea să fie înrolaţi într-un studiu deschis extins pe termen lung (UC III). După 3 ani de tratament cu adalimumab, 75% (301/402) au continuat să fie în remisie clinică conform scorului parţial Mayo.

Rata spitalizării

Pe perioada a 52 săptămâni, în studiile UC-I şi UC-II, s-au observat rate scăzute ale spitalizării din orice cauze şi legate de CU pentru braţul de pacienţi trataţi cu adalimumab comparativ cu braţul de

pacienţi trataţi cu placebo. În grupul pacienţilor trataţi cu adalimumab, numărul spitalizărilor de toate cauzele a fost 0,18 pe an-pacient comparativ cu 0,26 pe an-pacient în grupul de pacienţi trataţi cu placebo şi cifrele corespunzătoare pentru spitalizările legate de CU au fost de 0,12 pe an-pacient comparativ cu 0,22 pe an-pacient.

Calitatea vieţii

În studiul UC-II, tratamentul cu adalimumab a avut ca rezultat îmbunătăţirea scorului Chestionarului Bolilor Inflamatorii Intestinale (IBDQ).

Uveită

În două studii randomizate, dublu-orb, placebo controlate (UV I şi II) au fost evaluate siguranța și eficacitatea Humira la pacienți adulți cu panuveită posterioară, intermediară, non-infecţioasă, excluzându-se pacienții cu uveită anterioară izolată. Pacienții au primit placebo sau Humira cu o doză inițială de 80 mg, urmată de 40 mg la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială. S-a acceptat administrarea concomitentă a unui imunosupresor non-biologic în doze fixe.

Studiu UV I a evaluat 217 pacienți cu uveită activă chiar dacă au primit tratament cu corticosteroizi (prednison forma de administrare orală în doză de 10 până la 60 mg/zi). Toți pacienții au primit la data înrolării în studiu o doză standardizată de prednison de 60 mg/zi la 2 săptămâni, urmată de un program obligatoriu de scădere a dozei, cu întreruperea completă a tratamentului cu corticosteroizi până în Săptămâna 15.

Studiul UV II a evaluat 226 pacienți cu uveită inactivă care au necesitat la momentul inițial tratament cronic cu corticosteroizi (prednison forma de administrare orală 10 până la 35 mg/zi) pentru controlul bolii. Pacienții au urmat ulterior un program obligatoriu de scădere a dozei, cu întreruperea completă a tratamentului cu corticosteroizi până în Săptămâna 19.

În ambele studii, criteriul final principal privind eficacitatea a fost “timpul până la apariţia eşecului la tratament”. Eşecul la tratament a fost definit ca fiind rezultatul a mai multor elemente luând în considerare corioretinita inflamatorie şi/sau leziunile vasculare inflamatorii retiniene, celularitatea camerei anterioare (CA), corpului vitros (CV) și acuitatea vizuală optimă corectată (AVCO).

Pacienții care au terminat Studiul UV I şi UV II au fost eligibili pentru a fi înrolați într-o extensie a unui studiu necontrolat pe termen lung cu o durată planificată inițial de 78 de săptămâni. Pacienților li s-a permis să continue utilizarea medicamentului de studiu după săptămâna 78 până când au putut avea acces la Humira.

Răspuns clinic

Rezultatele din ambele studii au demonstrat o reducere semnificativă statistic a riscului de eșec la tratament la pacienții trataţi cu Humira comparativ cu pacienții care au primit placebo (vezi Tabelul 17). Ambele studii au demonstrat un efect precoce și susținut al Humira asupra ratei de eșec la tratament comparativ cu placebo (vezi fig. 1).

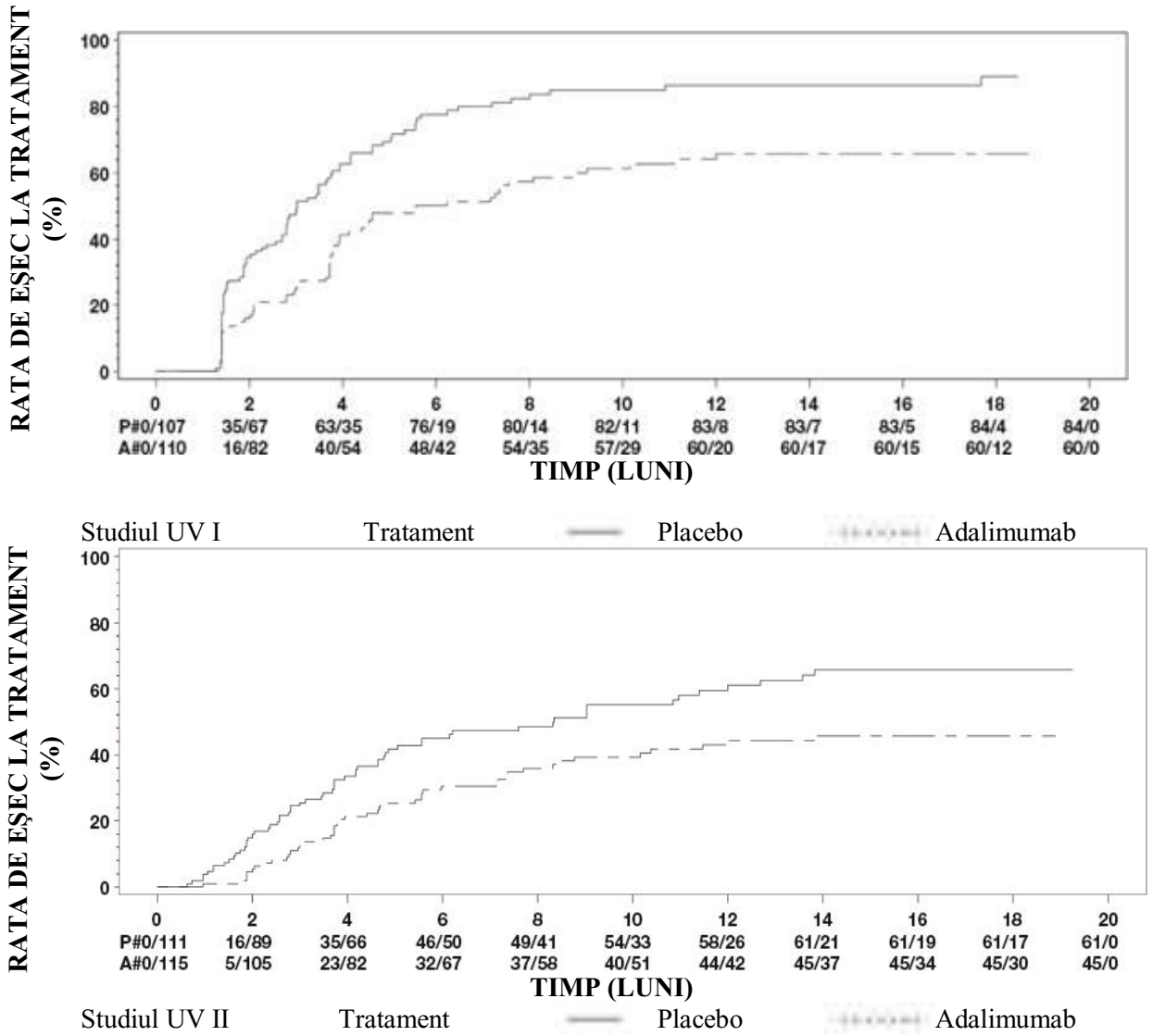
Tabelul 17
Timpul până la apariţia eşecului la tratament în Studiile UV I şi UV II

Analiză **Tratament**	**N**	**Eşec** **N (%)**	**Timp median până la eşec (luni)**	**SR[a]**	**IC 95% pentru RH[a]**	**Valoare *p*[b]**
Timpul până la apariţia eşecului la tratament în săptămâna 6 sau după, în Studiul UV I						
Analiză primară (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36- 0,70	< 0,001
Timpul până la apariţia eşecului la tratament în săptămâna 2 sau după, în Studiul UV II						
Analiză primară (ITT)						

Placebo	111	61 (55,0)	8.3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE[c]	0,57	0,39- 0,84	0,004

Notă: Eşecul la tratament în Săptămâna 6 sau după (Studiul UV I), sau în Săptămâna 2 sau după (Studiul UV II), a fost înregistrat ca eveniment. Întreruperile tratamentului din alte cauze în afară de eşec la tratament au fost înregistrate la momentul întreruperii tratamentului.
[a]SR pentru adalimumab comparativ cu placebo al scăderii proporţionale a riscului având ca factor tratamentul
[b]Valoare *p* din testul de tip log rank.
[c]NE = nu pot fi estimate. Mai puţin de jumătate din subiecţii cu risc au avut un eveniment.

Figura 1: Curbele Kaplan-Meier sumarizând timpul până la eşec la tratament în Săptămâna 6 sau după (Studiul UV A) sau în Săptămâna 2 sau după (Studiul UV II)



Notă: P# = Placebo (Număr al Evenimentelor/Număr la Risc); A# = HUMIRA (Număr al Evenimentelor/Număr la Risc).

În Studiul UV I s-au observat, pentru fiecare componentă a eşecului la tratament, diferenţe semnificative statistic în favoarea adalimumab comparativ cu placebo. În Studiul UV II, s-au observat diferenţe semnificative statistic doar pentru acuitatea vizuală, dar celelalte componente au fost din punct de vedere numeric în favoarea adalimumab.

Din cei 424 subiecţi incluşi în faza de extensie ne-controlată pe termen lung a Studiilor UV I şi UV II, 60 subiecţi au fost consideraţi neeligibili (de exemplu din cauza deviaţiilor sau din cauza

complicațiilor secundare retinopatiei diabetice, din cauza intervenției chirurgicale de cataractă sau vitrectomiei) și au fost excluși din analiza primară privind eficacitatea. Din cei 364 de pacienți rămași, 269 (74%) pacienți evaluabili au atins 78 săptămâni de tratament deschis cu adalimumab. Pe baza evaluării datelor observate, 216 (80,3%) au fost în stare de repaus al bolii (fără leziuni inflamatorii active, celularitatea CA ≤ 0,5+, CV ≤ 0,5+) utilizând concomitent corticosteroizi în doze ≤ 7,5 mg pe zi iar 178 (66,2%) au fost în stare de repaus fără utilizare de corticosteroizi. În săptămâna 78 AVCO a fost fie îmbunătățită, fie menținută (deteriorare < 5 litere) la 88,6% din cazuri. Datele după Săptămâna 78 au fost în general în concordanță cu aceste rezultate, dar numărul de subiecți înrolați a scăzut după această dată. În general, dintre pacienții care au întrerupt studiul, 18% au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse și 8% din cauza răspunsului insuficient la tratamentul cu adalimumab.

Calitatea vieţii

Rezultatele raportate de către pacienţi cu privire la funcţia vizuală au fost măsurate, în ambele studii clinice, folosindu-se chestionarul NEI VFQ-25. În Studiul UV I, majoritatea subscorurilor au fost în favoarea Humira din punct de vedere numeric, cu diferențe medii semnificative statistic pentru acuitatea vizuală în general, durerea oculară, vederea de aproape, sănătatea mintală și scorul total și, în Studiul UV II, pentru acuitatea vizuală în general și sănătatea mintală. În Studiul UV I, efectele legate de acuitatea vizuală nu au fost în favoarea Humira din punct de vedere numeric pentru vederea cromatică și, în Studiul UV II, pentru vederea cromatică, vedere periferică şi vederea de aproape.

Imunogenitate

Formarea anticorpilor anti-adalimumab este asociată cu creşterea clearance-ului şi reducerea eficacităţii adalimumabului. Aparent nu există o legătură între prezenţa anticorpilor anti-adalimumab şi apariţia evenimentelor adverse.

Pacienţii din Studiile I, II şi III privind poliartrita reumatoidă au fost testaţi repetat, în perioada cuprinsă între luna 6 şi luna 12, în vederea depistării apariţiei anticorpilor faţă de adalimumab. În studiile pivot, au fost identificaţi anticorpi anti-adalimumab la 5,5% (58/1053) dintre pacienţi trataţi cu adalimumab, faţă de 0,5% (2/370) cărora li se administra placebo. În cazul pacienţilor cărora nu li s-a administrat concomitent metotrexat, incidenţa a fost de 12,4%, faţă de 0,6% atunci când adalimumab a fost utilizat ca medicaţie suplimentară metotrexatului.

La pacienţii cu boala Crohn, anticorpii anti-adalimumab au fost identificaţi la 7/269 subiecţi (2,6%), iar la pacienţii cu colită ulcerativă, anticorpii anti-adalimumab au fost identificaţi la 19/487 subiecţi (3,9%).

La pacienţii adulţi cu psoriazis, anticorpii anti-adalimumab au fost identificaţi la 77/920 subiecţi trataţi cu adalimumab în monoterapie (8,4%).

La pacienţii adulţi cu placarde psoriazice care au urmat tratament de lungă durată cu adalimumab administrat în monoterapie şi care au participat la studiul privind întreruperea şi reluarea tratamentului, incidenţa anticorpilor anti-adalimumab după reluarea tratamentului (11 din 482 subiecţi, 2,3%) a fost similară cu incidenţa anticorpilor observată înainte de întreruperea tratamentului (11 din 590 subiecţi, 1,9%).

La pacienţii cu hidradenită supurativă moderată până la severă, anticorpi anti-adalimumab au fost identificaţi la 10/99 subiecţi (10,1%) cărora li s-a administrat adalimumab.

La pacienţii copii şi adolescenţi cu boală Crohn activă, forma moderată până la severă, incidenţa apariţiei anticorpilor anti-adalimumab la pacienţii cărora li s-a administrat adalimumab a fost de 3,3%.

La pacienţii adulți cu uveită non-fecţioasă, anticorpii anti-adalimumab au fost identificaţi la 4,8% (12/249) dintre pacienţii cărora li s-a administrat adalimumab.

La pacienți copii și adolescenți cu colită ulcerativă activă, forma moderată până la severă, rata de dezvoltare a anticorpilor anti-adalimumab la pacienții cărora li s-a administrat adalimumab a fost de 3%.

Deoarece analiza imunogenităţii este specifică medicamentului, comparaţia ratelor apariţiei anticorpilor cu cele pentru celelalte medicamente nu este relevantă.

Copii şi adolescenţi

Hidradenită supurativă la adolescenți

Nu s-a desfășurat niciun studiu clinic cu Humira la pacienții adolescenți cu HS. Eficacitatea utilizării adalimumab în tratamentul pacienților adolescenți cu HS a fost stabilită bazându-se pe eficacitatea demonstrată și pe relația expunere-răspuns la pacienții adulți cu HS și pe probabilitatea că evoluția bolii, fiziopatologia și efectele medicamentului sunt substanțial similare cu cele ale pacienților adulți la aceleași niveluri de expunere. Siguranța dozei de adalimumab recomandată la populația de adolescenți cu HS se bazează pe profilul de siguranță al adalimumab în toate indicațiile, atât la pacienții adulți cât și la pacienții adolescenți, la doze similare sau la doze administrate cu o frecvență mai mare (vezi pct. 5.2).

Boală Crohn la copii

Humira a fost evaluat într-un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb conceput pentru a evalua eficacitatea şi siguranţa tratamentului de inducţie şi de întreţinere cu doze în funcţie de greutatea corporală (< 40 kg sau ≥ 40 kg) la 192 copii şi adolescenţi cu vârste cuprinse între 6 şi 17 ani (inclusiv), cu boală Crohn moderată până la severă (BC), definită ca Index de Activitate a Bolii Crohn la copii (IABC) scor > 30. Trebuie ca pacienţii să nu fi răspuns la tratamentul convenţional (inclusiv un corticosteroid şi/sau un imunomodulator) pentru BC. Pacienţii trebuie să fi pierdut anterior răspunsul sau să aibă intoleranţă la infliximab.

Toţi pacienţii au primit tratament de inducţie deschis, cu o doză în funcţie de greutatea lor corporală iniţială: 160 mg în Săptămâna 0 şi 80 mg în Săptămâna 2 pentru pacienţii ≥ 40 kg şi 80 mg şi 40 mg, respectiv, pentru pacienţii < 40 kg.

În Săptămâna 4, pacienţii au fost randomizaţi 1:1 în funcţie de greutatea corporală la timp respectiv pentru a stabili doza redusă sau doza standard de întreţinere cum sunt prezentate în Tabelul 18.

Tabelul 18
Tratament de întreţinere

Greutatea pacientului	**Doză redusă**	**Doză standard**
< 40 kg	10 mg la două săptămâni	20 mg la două săptămâni
≥ 40 kg	20 mg la două săptămâni	40 mg la două săptămâni

Rezultatele eficacităţii

Criteriul principal final de evaluare a fost remisia clinică în săptămâna 26, definită ca scorul IABC ≤ 10.

Remisia clinică şi răspunsul clinic (definit ca reducere a scorului IABC de cel puţin 15 puncte faţă de valoarea iniţială) sunt prezentate în Tabelul 19. Rata de întrerupere a corticosteroizilor sau a medicamentelor imunomodulatoare sunt prezentate în Tabelul 20.

Tabelul 19
Studiul BC la copii

Remisie clinică şi Răspuns IABC			
	Doză standard 40/20 mg la două săptămâni N = 93	**Doză redusă 20/10 mg la două săptămâni N = 95**	**Valoare p***
Săptămâna 26			
Remisie clinică	38,7%	28,4%	0,075
Răspuns clinic	59,1%	48,4%	0,073
Săptămâna 52			
Remisie clinică	33,3%	23,2%	0,100
Răspuns clinic	41,9%	28,4%	0,038
* valoare p pentru Doza standard de comparaţie *versus* Doza redusă.			

Tabelul 20
Studiul BC la copii
Întreruperea corticosteroizilor sau a medicamentelor imunomodulatoare şi remisia fistulei

	Doza standard 40/20 mg la două săptămâni	**Doză redusă 20/10 mg la două săptămâni**	**Valoare p [1]**
Întreruperea corticosteroizilor	**N= 33**	**N=38**	
Săptămâna 26	84,8%	65,8%	0,066
Săptămâna 52	69,7%	60,5%	0,420
Întreruperea medicamentelor imunomodulatoare[2]	**N=60**	**N=57**	
Săptămâna 52	30,0%	29,8%	0,983
Remisia fistulei[3]	**N=15**	**N=21**	
Săptămâna 26	46,7%	38,1%	0,608
Săptămâna 52	40%	23,8%	0,303

[1] valoarea p pentru doza standard de comparaţie *versus* doza redusă.
[2] Tratamentul cu medicamente imunosupresante trebuie întrerupt în sau după Săptămâna 26, numai la recomandarea investigatorului dacă pacientul a întrunit criteriile de răspuns clinic.
[3] definit ca închidere a tuturor fistulelor care au fost drenate la momentul iniţial la cel puţin 2 vizite consecutive post-iniţiale

Creşteri semnificative statistic (ameliorare) faţă de valorile iniţiale în Săptămâna 26 şi 52 în Indicele de Masă Corporală şi viteza de creştere în înălţime au fost observate la ambele grupuri de tratament.

Ameliorări statistice şi clinice semnificative faţă de valorile iniţiale au fost de asemenea observate în ambele grupuri de tratament pentru parametri de calitate a vieţii (inclusiv IMPCT III).

O sută de pacienţi (n=100) din studiul BC la copii şi adolescenţi au continuat într-un studiu deschis de extensie pe termen lung. După 5 ani de tratament cu adalimumab, 74,0% (37/50) din cei 50 pacienţi rămaşi în studiu au continuat să fie în remisiune clinică şi 92,0% (46/50) din pacienţi au continuat să aibă un răspuns clinic conform IABC.

Colita ulcerativă la copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Humira au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, la 93 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 5 și 17 ani cu colită ulcerativă moderată până la severă (scor Mayo de 6 până la 12 cu subscor endoscopic de 2 până la 3 puncte, confirmat prin endoscopie citită central), care nu au avut un răspuns adecvat sau care au intoleranță la tratamentul convențional. Aproximativ 16% dintre pacienții din studiu nu au răspuns la tratamentul anti-TNF anterior. Pacienților cărora li s-au administrat corticosteroizi la înscriere li s-a permis să reducă tratamentul cu corticosteroizi după Săptămâna 4.

În perioada de inducție a studiului, 77 de pacienți au fost randomizați în raport de 3:2 pentru a primi tratament cu Humira în regim dublu-orb la o doză de inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2; sau o doză de

inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0, placebo în Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2. Ambele grupuri au primit 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în Săptămâna 4 și Săptămâna 6. După o modificare a designului studiului, ceilalți 16 pacienți care s-au înscris în perioada de inducție au primit tratament în regim deschis cu Humira la o doză de inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2.

În săptămâna 8, 62 de pacienți care au avut un răspuns clinic conform scorului parțial Mayo (PMS; definit ca o scădere a PMS ≥ 2 puncte și ≥ 30 % față de valoarea inițială) au fost randomizați în mod egal pentru a primi tratament de întreținere în regim dublu-orb cu Humira la o doză de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în fiecare săptămână sau o doză de întreținere de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni. Înainte de modificarea designului studiului, încă 12 pacienți care au avut un răspuns clinic conform PMS au fost randomizați pentru a primi placebo, dar nu au fost incluși în analiza de confirmare a eficacității.

Reactivarea bolii a fost definită ca o creștere a PMS de cel puțin 3 puncte (la pacienții cu PMS de 0 până la 2 în Săptămâna 8), de cel puțin 2 puncte (la pacienții cu PMS de 3 până la 4 în Săptămâna 8) sau de cel puțin 1 punct (la pacienții cu PMS de 5 până la 6 în Săptămâna 8).

Pacienții care au îndeplinit criteriile pentru reactivarea bolii în sau după Săptămâna 12 au fost randomizați pentru a primi o doză de re-inducție de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) sau o doză de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) și au continuat să primească ulterior doza de întreținere respectivă.

Rezultatele privind eficacitatea

Criteriile finale primare de evaluare a studiului au fost remisia clinică conform PMS (definită ca PMS ≤ 2 și niciun subscor individual > 1) în Săptămâna 8 și remisia clinică conform FMS (scorul complet Mayo) (definită ca un scor Mayo ≤ 2 și niciun subscor individual > 1) în Săptămâna 52 la pacienții care au obținut un răspuns clinic conform PMS în Săptămâna 8.

Ratele de remisie clinică conform PMS în Săptămâna 8 pentru pacienții din fiecare grup cu doză de inducție de Humira în regim dublu-orb sunt prezentate în Tabelul 21.

Tabelul 21: Remisia clinică conform PMS la 8 săptămâni

	Humira[a] Maximum 160 mg în Săptămâna 0/Placebo în Săptămâna 1 N=30	**Humira[b, c] Maximum 160 mg în Săptămâna 0 și Săptămâna 1** N=47
Remisie clinică	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)
[A] Humira 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0, placebo în Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 [b] Humira 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 [c] Fără a include doza de inducție în regim deschis de Humira de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 Nota 1: ambele grupuri cu doză de inducție au primit 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în Săptămâna 4 și Săptămâna 6 Nota 2: s-a considerat că pacienții cu valori lipsă în Săptămâna 8 nu au îndeplinit criteriul final de evaluare		

În Săptămâna 52, remisia clinică conform FMS la pacienții care au avut un răspuns în Săptămâna 8, răspunsul clinic conform FMS (definit ca o scădere a scorului Mayo ≥ 3 puncte și ≥ 30 % față de valoarea inițială) la pacienții care au avut un răspuns în Săptămâna 8, vindecarea mucoasei (definită ca subscor endoscopic Mayo ≤ 1) la pacienții care au avut un răspuns în Săptămâna 8, remisia clinică

conform FMS la pacienții în remisie în Săptămâna 8 și proporția subiecților în remisie fără corticosteroizi conform FMS la pacienții care au avut un răspuns în Săptămâna 8 au fost evaluate la pacienții care au primit doze de întreținere de Humira în regim dublu-orb de maximum 40 mg la două săptămâni (0,6 mg/kg) și de maximum 40 mg în fiecare săptămână (0,6 mg/kg) (Tabelul 22).

Tabelul 22: Rezultatele privind eficacitatea la 52 de săptămâni

	Humira[a] Maximum 40 mg la două săptămâni N=31	**Humira[b] Maximum 40 mg în fiecare săptămână** N=31
Remisie clinică la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în Săptămâna 8	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Răspuns clinic la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în Săptămâna 8	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Vindecarea mucoasei la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în Săptămâna 8	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Remisie clinică la pacienții în remisie conform PMS în Săptămâna 8	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Remisie fără corticosteroizi la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în Săptămâna 8[c]	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)
[a] Humira 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni [b] Humira 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în fiecare săptămână [C] La pacienții cărora li s-au administrat concomitent corticosteroizi la momentul inițial Notă: s-a considerat că pacienții cu valori lipsă în Săptămâna 52 sau care au fost randomizați pentru a primi tratament de re-inducție sau de întreținere nu au avut un răspuns conform criteriilor finale de evaluare pentru Săptămâna 52		

Criteriile de evaluare exploratorie suplimentare privind eficacitatea au inclus răspunsul clinic conform Indexului de activitate al colitei ulcerative la copii și adolescenți (PUCAI) (definit ca o scădere a PUCAI ≥ 20 de puncte față de valoarea inițială) și remisia clinică conform PUCAI (definită ca PUCAI < 10) în Săptămâna 8 și Săptămâna 52 (Tabelul 23).

Tabelul 23: Rezultatele privind criteriile de evaluare exploratorie conform PUCAI

	Săptămâna 8	
	Humira[a] Maximum 160 mg în Săptămâna 0/Placebo în Săptămâna 1 N=30	**Humira[b,c] Maximum 160 mg în Săptămâna 0 și Săptămâna 1** N=47
Remisie clinică conform PUCAI	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Răspuns clinic conform PUCAI	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	Săptămâna 52	
	Humira[d] Maximum 40 mg la două săptămâni	**Humira[e] Maximum 40 mg în fiecare săptămână**

	N=31	N=31
Remisie clinică conform PUCAI la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în Săptămâna 8	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Răspuns clinic conform PUCAI la pacienții care au avut un răspuns conform PMS în Săptămâna 8	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)
[a] Humira 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0, placebo în Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 [b] Humira 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 [c] Fără a include doza de inducție în regim deschis de Humira de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) în Săptămâna 0 și Săptămâna 1 și de 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) în Săptămâna 2 [d] Humira 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni [e] Humira 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în fiecare săptămână Nota 1: ambele grupuri cu doză de inducție au primit 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în Săptămâna 4 și Săptămâna 6 Nota 2: S-a considerat că pacienții cu valori lipsă în Săptămâna 8 nu au îndeplinit criteriile finale de evaluare Nota 3: s-a considerat că pacienții cu valori lipsă în Săptămâna 52 sau care au fost randomizați pentru a primi tratament de re-inducție sau de întreținere nu au avut un răspuns conform criteriilor finale de evaluare pentru Săptămâna 52		

Dintre pacienții tratați cu Humira care au primit tratament de re-inducție în timpul perioadei de întreținere, 2/6 (33 %) au obținut un răspuns clinic conform FMS în Săptămâna 52.

Calitatea vieții

S-au observat ameliorări semnificative din punct de vedere clinic față de valoarea inițială pentru IMPACT III și pentru scorurile WPAI (Scăderea productivității muncii și limitarea activităților) la grupurile tratate cu Humira.

S-au observat creșteri (ameliorări) semnificative din punct de vedere clinic față de valoarea inițială ale vitezei de creștere în înălțime la grupurile tratate cu adalimumab și creșteri (ameliorări) semnificative din punct de vedere clinic față de valoarea inițială ale indicelui de masă corporală la subiecții cărora li s-a administrat o doză mare de întreținere de maximum 40 mg (0,6 mg/kg) în fiecare săptămână.

Uveită la copii

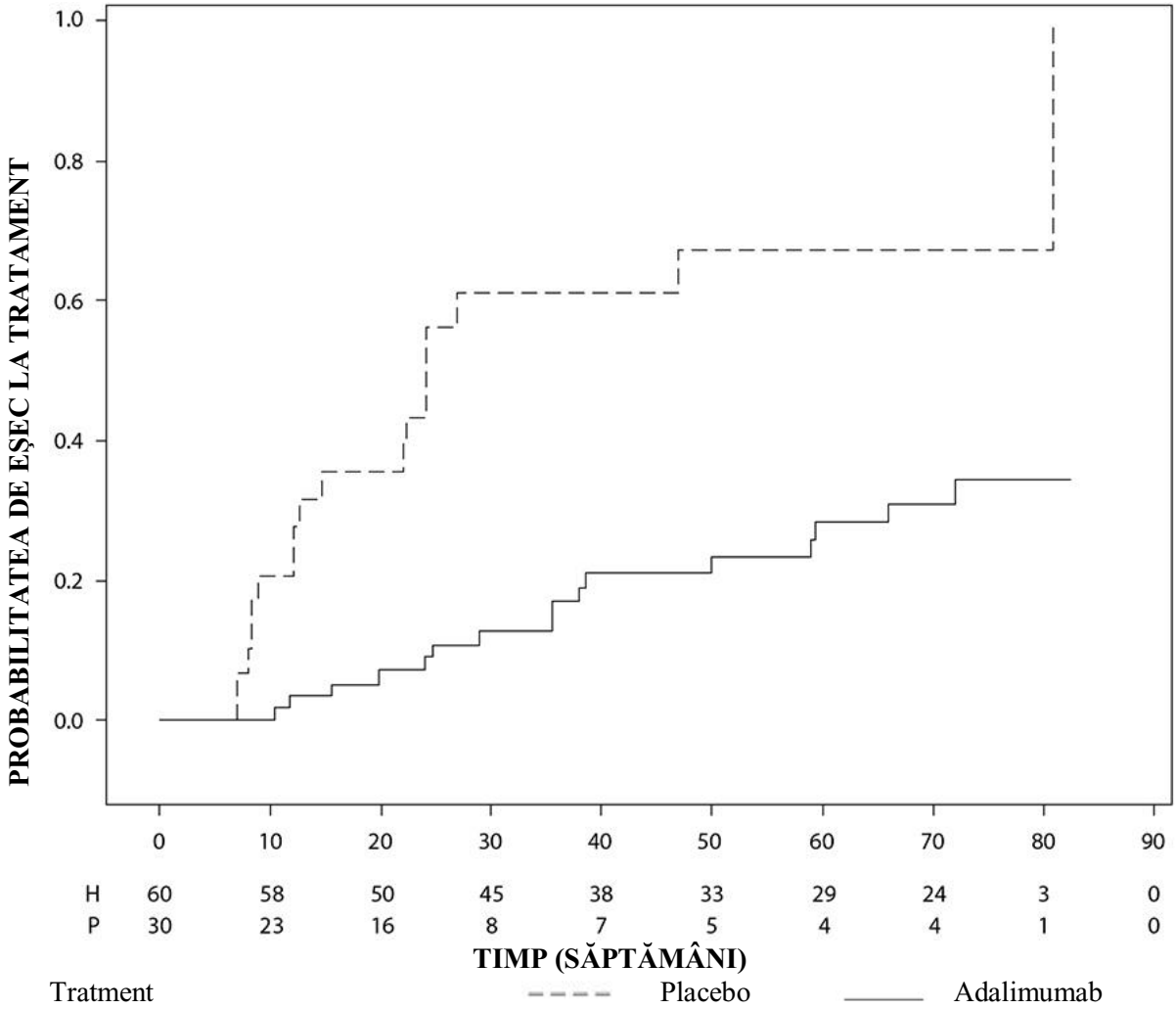
Siguranța și eficacitatea Humira au fost evaluate într-un studiu controlat, dublu orb, randomizat, la 90 pacienți copii cu vârsta de la 2 până la < 18 ani cu AJI activă asociată cu uveită anterioară noninfecțioasă care nu au răspuns la tratamentul cu metotrexat timp de cel puțin 12 săptămâni. Pacienții au primit fie placebo, fie adalimumab 20 mg (dacă aveau < 30 kg) sau adalimumab 40 mg (dacă aveau ≥ 30 kg) la două săptămâni asociat cu doza lor inițială de metotrexat.

Obiectivul primar a fost "timpul până la apariția eșecului la tratament". Criteriile care au caracterizat eșecul la tratament au fost agravarea sau non-ameliorarea susținută a inflamației oculare, ameliorarea parțială cu dezvoltarea comorbidităților oculare susținute sau agravarea comorbidităților oculare, utilizarea neautorizată a medicamentelor concomitente și oprirea tratamentului pe o perioadă lungă de timp.

Răspuns clinic

Adalimumab a întârziat semnificativ timpul până la apariția eșecului la tratament comparativ cu placebo (vezi figura 2, p < 0,0001 din testul de tip log rank). Timpul median până la apariția eșecului la tratament a fost de 24,1 săptămâni pentru subiecții tratați cu placebo, în timp ce la subiecții tratați cu adalimumab, timpul median până la apariția eșecului la tratament nu a putut fi estimat deoarece mai puțin de jumătate dintre acești subiecți au prezentat eșec de tratament. Adalimumab a scăzut semnificativ riscul de eșec la tratament cu 75% față de placebo, după cum este demonstrat de rata de risc (SR = 0,25 [IÎ 95%: 0,12; 0,49]).

Figura 2: Curbele Kaplan-Meier sumarizând timpul până la eșec la tratament în studiul privind uveita la copii



Notă: P = Placebo (Număr la risc); H = HUMIRA (Număr la risc).

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Absorbţie şi distribuţie

După administrarea subcutanată a unei doze unice de 40 mg, absorbţia şi distribuţia adalimumab a fost lentă, cu atingerea concentraţiilor plasmatice maxime după aproximativ 5 zile de la administrare. Biodisponibilitatea absolută medie a adalimumab estimată din trei studii în urma administrării unei doze unice subcutanate de 40 mg, a fost de 64%. După administrarea de doze unice intravenoase variind între 0,25 şi 10 mg/kg, concentraţiile au fost proporţionale cu doza. După doze de 0,5 mg/kg (~40 mg), clearance-ul a variat între 11 şi 15 ml/oră, volumul de distribuţie (Vss) a variat între 5 şi 6 litri, iar timpul de înjumătăţire mediu de fază terminală a fost de aproximativ două săptămâni. Concentraţiile de adalimumab din lichidul sinovial la mai mulţi pacienţi cu poliartrită reumatoidă a variat între 31-96% din concentraţiile plasmatice.

După administrarea subcutanată a 40 mg adalimumab la două săptămâni, la pacienţii adulţi cu poliartrită reumatoidă (PR), media concentraţiilor înainte de următoarea doză, la starea de echilibru, a fost de aproximativ 5 μg/ml (fără administrarea concomitentă de metotrexat) şi respectiv de 8 până la 9 μg/ml (cu administrarea concomitentă de metotrexat). Concentraţiile plasmatice înainte de următoarea doză de adalimumab la starea de echilibru au crescut aproape proporţional cu doza, după administrarea subcutanată a 20, 40 şi 80 mg la două săptămâni şi săptămânal.

La pacienții adulţi cu psoriazis, media la starea de echilibru a concentrației minime a fost de 5 μg/ml în timpul tratamentului cu adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni în monoterapie.

Pacienţii adulţi cu hidradenită supurativă care au primit o doză de 160 mg Humira în Săptămâna 0 urmată de 80 mg în Săptămâna 2 au atins concentraţii serice ale adalimumab de aproximativ 7 μg/ml până la 8 μg/ml în Săptămâna 2 şi Săptămâna 4. În timpul tratamentului cu adalimumab 40 mg săptămânal, media la starea de echilibru a concentraţiei minime din Săptămâna 12 până în Săptămâna 36 a fost de aproximativ 8 μg/ml până la 10 μg/ml.

Expunerea la adalimumab a pacienților adolescenți cu HS a fost stabilită cu ajutorul modelării şi simulării farmacocinetice populaționale pe baza indicatorilor farmacocinetici la pacienți copii în alte indicații (psoriazis la copii, artrită juvenilă idiopatică, boală Crohn la copii şi artrită asociată entezitei). La pacienții adolescenți cu HS doza recomandată este de 40 mg la două săptămâni. Deoarece expunerea la adalimumab poate fi influențată de greutate, adolescenții care au greutate mai mare şi care nu au un răspuns corespunzător pot să beneficieze de doza recomandată la adulți de 40 mg săptămânal.

La pacienţii cu boala Crohn, se ating concentraţii plasmatice de adalimumab înaintea următoarei doze de aproximativ 5,5 μg/ml în timpul perioadei de iniţiere la doza de încărcare Humira 80 mg în Săptămâna 0 urmată de Humira 40 mg în Săptămâna 2. La doza de încărcare Humira 160 mg în Săptămâna 0 urmată de Humira 80 mg în Săptămâna 2, se ating concentraţii plasmatice de adalimumab înaintea următoarei doze de aproximativ 12 μg/ml în timpul perioadei de iniţiere. S-a observat la pacienţii cu boală Crohn care au primit o doză de întreţinere Humira 40 mg la două săptămâni, o medie a concentraţiilor înainte de următoarea doză, la starea de echilibru, de aproximativ 7 μg/ml.

La pacienţii copii şi adolescenţi cu boală Crohn moderată până la severă, doza de inducţie de tip deschis de adalimumab a fost de 160/80 mg sau 80/40 mg în săptămânile 0 şi respectiv 2, în funcţie de greutatea corporală cu limita de 40 kg. În Săptămâna 4, pacienţii au fost randomizaţi 1:1 în grupuri de tratament de întreţinere în funcţie de greutatea corporală, fie la doza standard (40/20 mg la două săptămâni) fie la doza redusă (20/10 mg la două săptămâni). Media (± DS) concentraţiilor serice minime de adalimumab atinse în săptămâna 4 a fost 15,7 ± 6,6 μg/ml pentru pacienţii cu greutatea ≥ 40 kg (160/80 mg) şi 10,6 ± 6,1 μg/ml pentru pacienţii cu greutatea < 40 kg (80/40 mg).

Pentru pacienţii care au menţinut tratamentul randomizat, media (± DS) concentraţiilor minime de adalimumab în săptămâna 52 a fost 9,5 ± 5,6 μg/ml pentru grupul cu doză standard şi 3,5 ± 2,2 μg/ml pentru grupul cu doză redusă. Concentraţiile medii minime au fost menţinute la pacienţii care au continuat să primească tratament cu adalimumab o dată la două săptămâni timp de 52 săptămâni. Pentru pacienţii care au crescut doza de la o dată la două săptămâni la doza săptămânală, media (± DS) concentraţiilor serice ale adalimumab în săptămâna 52 au fost 15,3 ± 11,4 μg/ml (40/20 mg, săptămânal) şi de 6,7 ± 3,5 μg/ml (20/10 mg, săptămânal).

În timpul perioadei de iniţiere a tratamentului, la pacienţii cu colită ulcerativă, o doză de încărcare Humira 160 mg în Săptămâna 0 urmată de Humira 80 mg în Săptămâna 2 a determinat concentraţii plasmatice minime ale adalimumab de aproximativ 12 micrograme/ml. La pacienţii cu colită ulcerativă cărora li s-a administrat o doză de întreţinere Humira 40 mg la două săptămâni, s-au observat concentraţii minime la starea de echilibru de aproximativ 8 micrograme/ml.

După administrarea subcutanată a unei doze în funcție de greutatea corporală de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) la două săptămâni la copii și adolescenți cu colită ulcerativă, media concentrațiilor serice ale adalimumabului, la starea de echilibru, a fost de 5,01±3,28 µg/ml în Săptămâna 52. Pentru pacienții cărora li s-a administrat o doză de 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) în fiecare săptămână, media concentrațiilor serice ale adalimumabului, la starea de echilibru, (± SD) a fost de 15,7±5,60 µg/ml în Săptămâna 52.

La pacienţii aduți cu uveită, o doză de încărcare de adalimumab 80 mg în Săptămâna 0 urmată de adalimumab 40 mg la două săptămâni în Săptămâna 1, a avut ca rezultat concentraţii minime la starea de echilibru de aproximativ 8 până la 10 µg/ml.

Expunerea la adalimumab a pacienților copii și adolescenți cu uveită a fost stabilită cu ajutorul modelării și simulării farmacocinetice populaționale pe baza indicatorilor farmacocinetici la pacienți pediatrici în alte indicații (psoriazis la copii, artrită juvenilă idiopatică, boală Crohn la copii și artrită asociată entezitei). Nu sunt disponibile date clinice privind expunerea în cazul utilizării unei doze de încărcare la copii cu vârsta < 6 ani. Datele anticipate privind expunerile indică faptul că, în absența metotrexatului, doza de încărcare poate duce la o creștere inițială a expunerii sistemice.

Modelarea și simularea farmacocinetică și farmacocinetică/farmacodinamică a populației au anticipat expunerea și eficacitatea adalimumabului ca fiind comparabile la pacienții tratați cu 80 mg la două săptămâni atunci când s-a comparat cu administrarea a 40 mg în fiecare săptămână (inclusiv pacienți adulți cu PR, HS, CU, BC sau Ps, și pacienți copii și adolescenți cu greutatea ≥ 40 kg cu BC și CU).

Relația expunere-răspuns la copii și adolescenți

Pe baza datelor din studiile clinice efectuate la pacienții cu AJI (AJIp și AAE), s-a stabilit o relație expunere-răspuns între concentrațiile plasmatice și răspunsul ACR 50 pediatric. Concentrația plasmatică aparentă a adalimumab care determină jumătate din probabilitatea maximă de răspuns ACR 50 pediatric (EC50) a fost de 3 µg/ml (IÎ 95%: 1- 6 µg/ml).

Relația expunere-răspuns între concentrația de adalimumab și eficacitate la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis în plăci cronic sever a fost stabilită pentru PASI 75 și respectiv PGA normal sau minim. PASI 75 și PGA normal sau minim au crescut cu creșterea concentrațieiilor de adalimumab, ambele cu o EC50 aparentă similară de aproximativ 4,5 µg/ml (IÎ 95% 0,4-47,6 și respectiv 1,9-10,5).

Eliminare

Analizele farmacocinetice populaţionale cu date de la peste 1300 pacienţi au dezvăluit o tendinţă către un clearance aparent mai mare al adalimumab odată cu creşterea greutăţii corporale. După ajustarea dozei în funcţie de diferenţele de greutate, sex şi vârstă au părut să aibă un efect minim asupra clearance-ului de adalimumab. Nivelurile concentraţiilor plasmatice de adalimumab liber (nelegat de anticorpii anti-adalimumab, AAA) s-a constatat a fi mai mici la pacienţii cu AAA măsurabili.

Insuficienţă hepatică sau renală

Humira nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică sau renală.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Datele non-clinice din studii de toxicitate după doză unică, de toxicitate după doze repetate şi de genotoxicitate, nu au evidenţiat nici un risc special la om.

Un studiu de toxicitate asupra dezvoltării embrio-fetale/evoluţiei perinatale a fost efectuat la maimuţe cynomolgus cu doze de 0, 30 şi 100 mg/kg (9-17 maimuţe/grup) şi nu a evidenţiat leziuni ale feţilor datorate administrării adalimumab. Nici studiile de carcinogenicitate şi nici o evaluare standard a fertilităţii şi a toxicităţii postnatale nu au fost efectuate cu adalimumab din cauza lipsei unor modele

corespunzătoare pentru un anticorp cu reactivitate încrucişată limitată pentru TNF-ul rozătoarelor şi din cauza prezenţei unor anticorpi neutralizanţi la rozătoare.

6. PROPRIETĂTI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Manitol
Polisorbat 80
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilităţi

În absenţa studiilor privind compatibilitatea, acest produs medicamentos nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C–8°C). A nu se congela. A se păstra seringa sau pen-ul preumplut în ambalajul original pentru a fi protejată/protejat de lumină.

Seringa preumplută sau pen-ul Humira se poate păstra la temperaturi de până la maxim 25°C pentru o perioadă de până la14 zile. Seringa sau pen-ul trebuie protejată/protejat de lumină şi aruncată/aruncat dacă nu se utilizează în perioada de 14 zile.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Humira 80 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută
Humira 80 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută (sticlă de tip I) cu un piston (din cauciuc bromobutilic) şi un ac cu un capac pentru ac (elastomer termoplastic).

Cutie cu:
- un blister ce conţine o seringă preumplută (0,8 ml soluţie sterilă) şi un tampon cu alcool.

Humira 80 mg soluţie injectabilă în pen preumplut
Humira 80 mg soluţie injectabilă în pen preumplut pentru o singură utilizare pentru pacient conţine o seringă preumplută. Seringa din interiorul pen-ului este fabricată din sticlă de tip 1, are un dop al pistonului (din cauciuc bromobutilic) şi o apărătoare pentru ac (din elastomer termoplastic).

Cutie cu:
- un blister ce conţine 1 pen preumplut (0,8 ml soluţie sterilă) şi 2 tampoane cu alcool
- un blister ce conţine 3 unităţi pen preumplute (0,8 ml soluţie sterilă) şi 4 tampoane cu alcool

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauţii speciale privind eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

8. NUMERELE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Humira 80 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută
EU/1/03/256/020

Humira 80 mg soluţie injectabilă în pen preumplut
EU/1/03/256/021
EU/1/03/256/027

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: 08 Septembrie 2003
Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: 08 Septembrie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu

ANEXA II

A. FABRICANTUL(FABRICANŢII) SUBSTANŢEI BIOLOGIC ACTIVE ŞI FABRICANTUL(FABRICANŢII) RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

A. FABRICANTUL(FABRICANŢII) SUBSTANŢEI BIOLOGIC ACTIVE ŞI FABRICANTUL(FABRICANŢII) RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele şi adresa fabricanţilor substanţei biologic active

AbbVie Bioresearch Center
100 Research Drive
Worcester
MA 01605
SUA

şi

AbbVie Biotechnology Ltd
Road No. 2, Km. 59.2
Barceloneta
Puerto Rico 00617

şi

Lonza Biologics Tuas PTE Ltd
35 Tuas South Ave 6
Singapore 637377

şi

AbbVie Operations Singapore PTE Ltd
23 Tuas South Avenue 6
Singapore 637022

Numele şi adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripţie medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

- **Rapoarte periodice actualizate privind siguranţa (RPAS)**

Cerinţele pentru depunerea RPAS privind siguranţa pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referinţă şi frecvenţe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menţionată la articolul 107c(7) din Directiva 2001/83/CE şi orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de Management al Riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activităţile şi intervenţii de farmacovigilenţă necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizaţiei de punere pe piaţă şi orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului,în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Cardurile de avertizare pentru pacienți (adulți și copii) conțin următoarele elemente principale:

- infecții, inclusiv tuberculoza
- cancer
- tulburări ale sistemului nervos
  vaccinări

ANEXA III

ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Humira 20 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută
adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI ACTIVE

O seringă preumplută a 0,2 ml conţine adalimumab 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Excipienți: manitol, polisorbat 80 și apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Soluție injectabilă
2 seringi preumplute
2 tampoane cu alcool

5. MODUL ŞI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

De unică folosință.

Pentru utilizare la copii

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.
Vezi prospectul pentru detalii alternative pentru păstrare.

A se păstra seringa în ambalajul extern pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/03/256/022

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Humira 20 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

TEXT SUPORT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Humira 20 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută
adalimumab

2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

AbbVie (ca logo)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. ALTE INFORMAŢII

Pentru informaţii privind păstrarea, vezi prospectul.

De unică folosinţă.

Pentru utilizare la copii

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ SERINGĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA DE ADMINISTRARE

Humira 20 mg injecție
adalimumab
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

20 mg/0,2ml

6. ALTE INFORMAŢII

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Humira 40 mg/0,8 ml soluţie injectabilă
adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI ACTIVE

Un flacon a 0,8 ml conţine adalimumab 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Excipienţi: manitol, acid citric monohidrat, citrat de sodiu, dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, hidrogenofosfat de disodiu dihidrat, clorură de sodiu, polisorbat 80, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Soluţie injectabilă
Conţine 2 cutii fiecare numai pentru o singură injecţie
Fiecare cutie conţine:
1 flacon
1 seringă sterilă
1 ac steril
1 adaptor steril pentru flacon
2 tampoane cu alcool

5. MODUL ŞI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru utilizare la copii

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.
A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/03/256/001

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Humira 40 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE INTERIOARĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Humira 40 mg/0,8 ml soluţie injectabilă
adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI ACTIVE

Un flacon a 0,8 ml conţine adalimumab 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Excipienţi: manitol, acid citric monohidrat, citrat de sodiu, dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, hidrogenofosfat de disodiu dihidrat, clorură de sodiu, polisorbat 80, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Soluţie injectabilă
1 flacon
1 seringă sterilă
1 ac steril
1 adaptor steril pentru flacon
2 tampoane cu alcool

5. MODUL ŞI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

De unică folosinţă.

Pentru utilizare la copii

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.
A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/03/256/001

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Humira 40 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA DE ADMINISTRARE

Humira 40 mg/0,8 ml injecție
adalimumab
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

40 mg/0,8 ml

6. ALTE INFORMAŢII

De unică folosinţă

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Humira 40 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută
adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI ACTIVE

O seringă preumplută a 0,8 ml conţine adalimumab 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Excipienţi: manitol, acid citric monohidrat, citrat de sodiu, dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, hidrogenofosfat de disodiu dihidrat, clorură de sodiu, polisorbat 80, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Soluție injectabilă
1 seringă preumplută
1 tampon cu alcool

2 seringi preumplute
2 tampoane cu alcool

4 seringi preumplute
4 tampoane cu alcool

6 seringi preumplute
6 tampoane cu alcool

5. MODUL ŞI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

De unică folosință.

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.
Vezi prospectul pentru detalii alternative pentru păstrare.

A se păstra seringa în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Humira 40 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

TEXT SUPORT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Humira 40 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută
adalimumab

2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

AbbVie (ca logo)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. ALTE INFORMAŢII

Pentru informaţii privind păstrarea, vezi prospectul.

De unică folosinţă.

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ SERINGĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA DE ADMINISTRARE

Humira 40 mg injecție
adalimumab
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

40 mg/0,8 ml

6. ALTE INFORMAŢII

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Humira 40 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI ACTIVE

O seringă preumplută cu apărătoare pentru ac, a 0,8 ml, conţine adalimumab 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Excipienţi: manitol, acid citric monohidrat, citrat de sodiu, dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, hidrogenofosfat de disodiu dihidrat, clorură de sodiu, polisorbat 80, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Soluție injectabilă
1 seringă preumplută
1 tampoane cu alcool

5. MODUL ŞI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

De unică folosință.

Cu apărătoare pentru ac

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.
Vezi prospectul pentru detalii alternative pentru păstrare.

A se păstra seringa în cutie pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/03/256/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Humira 40 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE PC:

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

TEXT SUPORT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Humira 40 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută
adalimumab

2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

AbbVie (ca logo)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. ALTE INFORMAŢII

Pentru informaţii privind păstrarea, vezi prospectul.

De unică folosinţă.

Cu apărătoare pentru ac.

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ SERINGĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA DE ADMINISTRARE

Humira 40 mg injecție
adalimumab
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

40 mg/0,8 ml

6. ALTE INFORMAŢII

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Humira 40 mg soluţie injectabilă în pen preumplut
adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI ACTIVE

Un pen preumplut a 0,8 ml conţine adalimumab 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Excipienţi: manitol, acid citric monohidrat, citrat de sodiu, dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, hidrogenofosfat de disodiu dihidrat, clorură de sodiu, polisorbat 80, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile. Pentru informaţii suplimentare consultaţi prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Soluţie injectabilă
1 pen preumplut 2 tampoane cu alcool

2 unități pen preumplute
2 tampoane cu alcool

4 unități pen preumplute
4 tampoane cu alcool

6 unități pen preumplute
6 tampoane cu alcool

5. MODUL ŞI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

De unică folosință.

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.
Vezi prospectul pentru detalii alternative pentru păstrare.

A se păstra pen-ul preumplut în ambalajul extern pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/03/256/007
EU/1/03/256/008
EU/1/03/256/009
EU/1/03/256/010

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Humira 40 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

TEXT SUPORT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Humira 40 mg soluţie injectabilă în pen preumplut
adalimumab

2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

AbbVie (ca logo)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. ALTE INFORMAŢII

Pentru informaţii privind păstrarea, vezi prospectul.

De unică folosinţă.

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ PEN

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA DE ADMINISTRARE

Humira 40 mg injecție
adalimumab
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

40 mg/0,8 ml

6. ALTE INFORMAŢII

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Humira 40 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută
adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI ACTIVE

O seringă preumplută a 0,4 ml conţine adalimumab 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Excipienţi: manitol, polisorbat 80 şi apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Soluţie injectabilă
1 seringă preumplută
1 tampon cu alcool

2 seringi preumplute
2 tampoane cu alcool

4 seringi preumplute
4 tampoane cu alcool

6 seringi preumplute
6 tampoane cu alcool

5. MODUL ŞI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

De unică folosință.

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.
Vezi prospectul pentru detalii alternative pentru păstrare.

A se păstra seringa în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/03/256/012
EU/1/03/256/013
EU/1/03/256/014
EU/1/03/256/015

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Humira 40 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

TEXT SUPORT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Humira 40 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută
adalimumab

2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

AbbVie (ca logo)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. ALTE INFORMAŢII

Pentru informaţii privind păstrarea, vezi prospectul.

De unică folosinţă.

40 mg/0,4 ml

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ SERINGĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA DE ADMINISTRARE

Humira 40 mg injecție
adalimumab
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

40 mg/0,4 ml

6. ALTE INFORMAŢII

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Humira 40 mg soluţie injectabilă în pen preumplut
adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI ACTIVE

Un pen preumplut a 0,4 ml conţine adalimumab 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Excipienţi: manitol, polisorbat 80 şi apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Soluție injectabilă
1 pen preumplut
2 tampoane cu alcool

2 unități pen preumplute
2 tampoane cu alcool

4 unități pen preumplute
4 tampoane cu alcool

6 unități pen preumplute
6 tampoane cu alcool

5. MODUL ŞI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

De unică folosinţă.

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.
Vezi prospectul pentru detalii alternative pentru păstrare.

A se păstra pen-ul preumplut în ambalajul extern pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/03/256/016
EU/1/03/256/017
EU/1/03/256/018
EU/1/03/256/019

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Humira 40 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

TEXT SUPORT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Humira 40 mg soluţie injectabilă în pen preumplut
adalimumab

2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

AbbVie (ca logo)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. ALTE INFORMAŢII

Pentru informaţii privind păstrarea, vezi prospectul.

De unică folosinţă.

40 mg/0,4 ml

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ PEN

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA DE ADMINISTRARE

Humira 40 mg injecție
adalimumab
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

40 mg/0,4 ml

6. ALTE INFORMAŢII

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Humira 80 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută
adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI ACTIVE

O seringă preumplută a 0,8 ml conţine adalimumab 80 mg.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Excipienţi: manitol, polisorbat 80 şi apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Soluţie injectabilă
1 seringă preumplută
1 tampon cu alcool

5. MODUL ŞI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

De unică folosinţă.

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.
Vezi prospectul pentru detalii alternative pentru păstrare.

A se păstra seringa în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/03/256/020

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Humira 80 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

TEXT SUPORT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Humira 80 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută
adalimumab

2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

AbbVie (ca logo)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. ALTE INFORMAŢII

Pentru informaţii privind păstrarea, vezi prospectul.

De unică folosinţă.

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ SERINGĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA DE ADMINISTRARE

Humira 80 mg injecție
adalimumab
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

80 mg/0,8 ml

6. ALTE INFORMAŢII

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Humira 80 mg soluţie injectabilă în pen preumplut
adalimumab

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI ACTIVE

Un pen preumplut a 0,8 ml conţine adalimumab 80 mg.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Excipienţi: manitol, polisorbat 80 şi apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Soluţie injectabilă
1 pen preumplut
2 tampoane cu alcool

3 unităţi pen preumplute
4 tampoane cu alcool

5. MODUL ŞI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

De unică folosinţă.

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.
Vezi prospectul pentru detalii alternative pentru păstrare.

A se păstra pen-ul preumplut în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/03/256/021
EU/1/03/256/027

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Humira 80 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

TEXT SUPORT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Humira 80 mg soluţie injectabilă în pen preumplut
adalimumab

2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

AbbVie (ca logo)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. ALTE INFORMAŢII

Pentru informaţii privind păstrarea, vezi prospectul.

De unică folosinţă.

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ PEN

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA DE ADMINISTRARE

Humira 80 mg injecție
adalimumab
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

80 mg/0,8 ml

6. ALTE INFORMAŢII

TEXTUL ETICHETEI DE ATENŢIONARE (inclus în pachet)

Humira

Notaţi în calendarul dumneavoastră cu ajutorul etichetelor furnizate pentru a vă reaminti data dozei următoare.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informaţii pentru pacient

Humira 20 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută
adalimumab

Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de începerea utilizării de către copilul dumneavoastră a acestui medicament, deoarece acesta conţine informaţii importante.
- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
- Medicul dumneavoastră vă va da de asemenea un **Card de avertizare al pacientului,** care conţine informaţii importante privind siguranţa, în legătură cu care trebuie să fiți atenționați înainte de utilizarea Humira de către copilul dumneavoastră şi în timpul tratamentului cu Humira. Păstraţi asupra dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră acest **Card de avertizare al pacientului.**
- Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală cu ale copilului dumneavoastră.
- Dacă copilul dumneavoastră are orice reacţie adversă spuneţi medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului. Aceasta include orice posibilă reacţie adversă nemenţionată în acest prospect.Vezi pct. 4.

Ce găsiţi în acest prospect

1. Ce este Humira şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizeze copilul dumneavoastră Humira
3. Cum să utilizaţi Humira
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează Humira
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii
7. Administrarea injecției de Humira

1. Ce este Humira şi pentru ce se utilizează

Humira conţine substanţa activă adalimumab.

Humira este utilizat pentru a trata bolile inflamatorii descrise mai jos:
- Artrita juvenilă idiopatică forma poliarticulară
- Artrita asociată entezitei
- Psoriazisul în plăci la copii și adolescenți
- Boala Crohn la copii și adolescenți
- Uveita la copii și adolescenți

Substanţa activă din Humira, adalimumab, este un anticorp monoclonal uman. Anticorpii monoclonali sunt proteine care se leagă de o țintă specifică.

Ținta adalimumab este o proteină denumită factor de necroză tumorală (TNFα), care este implicată în sistemul imun (de apărare) și este prezentă în concentrații mari în bolile inflamatorii enumerate mai sus. Prin legarea de la TNFα, Humira scade procesul inflamator din cadrul acestor boli.

<u>Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară</u>

Artrita juvenilă idiopatică forma poliarticulară este o boală inflamatorie a articulațiilor care apare de obicei în copilărie.

Humira se utilizează pentru tratamentul artritei juvenile idiopatice forma poliarticulară la pacienți cu vârsta de la 2 ani. Este posibil să i se administreze copilului dumneavoastră întâi alte medicamente care modifică evoluţia bolii, aşa cum este metotrexat. Dacă copilul dumneavoastră nu răspunde

suficient de bine la aceste medicamente, i se va administra Humira pentru tratamentul artritei juvenile forma poliarticulară.

Medicul dumneavoastră va decide dacă Humira trebuie utilizat asociat cu metotrexat sau în monoterapie.

Artrita asociată entezitei

Artrita asociată entezitei este o boală inflamatorie a articulațiilor și a locurilor unde tendoanele se prind de os.

Humira se utilizează pentru tratamentul artritei asociate entezitei la pacienți cu vârsta de la 6 ani. Este posibil să se administreze copilului dumneavoastră întâi alte medicamente care modifică evoluţia bolii, cum este metotrexat. Dacă copilul dumneavoastră nu răspunde suficient de bine la aceste medicamente, i se va administra Humira pentru tratamentul artritei asociate entezitei.

Psoriazis în plăci la copii şi adolescenţi

Psoriazisul în plăci este o afecţiune a pielii care determină zone de piele roşii, cu coji, cu cruste acoperite cu solzi argintii. Psoriazisul în plăci poate afecta, de asemenea, unghiile, făcându-le să se sfărâme, să devină îngroşate și să se desfacă de pe patul unghiei, ceea ce poate fi dureros. Psoriazisul este considerat a fi cauzat de o problemă a sistemului imunitar al organismului, care duce la o producție crescută de celule ale pielii.

Humira este utilizat pentru tratamentul psoriazisului în plăci sever la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 4 și 17 ani la care tratamentul topic şi fototerapiile fie nu au avut rezultate foarte bune, fie acestea nu sunt recomandate.

Boală Crohn la copii şi adolescenţi

Boala Crohn este o afecţiune inflamatorie a tractului digestiv.

Humira este indicat pentru tratamentul bolii Crohn la copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 6 şi 17 ani.

Copilului dumneavoastră i se vor administra iniţial alte medicamente. Dacă copilul dumneavoastră nu răspunde suficient de bine la aceste medicamente, i se va administra Humira în vederea reducerii semnelor şi simptomelor bolii acestora.

Uveită la copii și adolescenți

Uveita non-infecţioasă este o boală inflamatorie care afectează anumite părți ale ochiului.

Humira se utilizează pentru tratamentul uveitei cronice non-infecţioase, cu inflamaţie, care afectează partea din față a ochiului, la copii cu vârsta de la 2 ani.

Această inflamaţie determină o scădere a vederii şi/sau prezența flocoanelor în ochi (puncte negre sau linii subţiri care se mișcă peste câmpul vizual). Humira acționează prin reducerea acestei inflamații.

Copilului dumneavoastră i se vor administra iniţial alte medicamente. Dacă copilul dumneavoastră nu răspunde suficient de bine la aceste medicamente, i se va administra Humira în vederea reducerii semnelor şi simptomelor bolii acestora.

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizeze copilul dumneavoastră Humira

Nu utilizaţi Humira:

- Dacă copilul dumneavoastră este alergic la adalimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

- Dacă copilul dumneavoastră are tuberculoză activă sau alte infecţii grave (vezi "Atenţionări şi precauţii"). Este important să-i spuneţi medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră are simptome ale unei infecţii, de exemplu, febră, plăgi, senzaţie de oboseală, probleme dentare.

- Dacă copilul dumneavoastră are insuficienţă cardiacă moderată sau severă. Este important să-i comunicaţi medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră a avut sau are o afecţiune gravă de inimă (vezi "Atenţionări şi precauţii").

Atenţionări şi precauţii

Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte să utilizați Humira.

Reacții alergice

- În cazul în care copilul dumneavoastră prezintă reacţii alergice cu simptome, precum presiune toracică, respiraţie şuierătoare, ameţeli, umflături sau erupţii cutanate, întrerupeţi injecţiile cu Humira şi adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră deoarece, în cazuri rare, aceste reacții adverse pot pune viața în pericol.

Infecții

- Dacă copilul dumneavoastră are o infecţie, inclusiv o infecţie de lungă durată sau o infecție a unei părți a corpului (de exemplu, o ulceraţie a membrului inferior) spuneţi medicului dumneavoastră înainte de a începe Humira. Dacă nu sunteţi sigur, contactaţi-l pe medicul dumneavoastră.

- Copilul dumneavoastră poate face mai uşor infecţii în timpul tratamentului cu Humira. Acest risc crește dacă copilul dumneavoastră are probleme cu plămânii. Aceste infecţii pot fi grave şi includ:
    - tuberculoză
    - infecţii determinate de virusuri, ciuperci, paraziţi sau bacterii
    - infecție severă în sânge (sepsis)

  În cazuri rare, aceste infecții pot pune viaţa în pericol. Este important să-i spuneţi medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră are simptome, precum febră, plăgi, senzaţie de oboseală, probleme dentare. Medicul dumneavoastră vă poate spune să întrerupeți pentru o perioadă de timp Humira.

- Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră locuiește sau călătorește în zone unde sunt foarte frecvente infecțiile cu ciuperci (de exemplu, histoplasmoza, coccidioidomicoza sau blastomicoza).

- Spuneţi-i medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră are antecedente de infecţii recidivante sau alte afecţiuni care cresc riscul de infecţii.

- Copilul dumneavoastră şi medicul acestuia trebuie să acorde o atenţie deosebită semnelor de infecţie în timp ce copilul dumneavoastră este tratat cu Humira. Este important să spuneţi medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră are simptome de infecţie, cum sunt febră, răni, oboseală sau probleme dentare.

Tuberculoza

- Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienţii trataţi cu Humira, medicul dumneavoastră va investiga copilul dumneavoastră în ceea ce priveşte semnele şi simptomele de tuberculoză înainte de iniţierea tratamentului cu Humira. Aceasta va include o evaluare medicală amănunţită, inclusiv istoricul medical al copilului dumneavoastră şi teste adecvate (de exemplu, o radiografie toracică şi un test la tuberculină). Efectuarea şi rezultatele acestor teste trebuie înregistrate pe **Cardul de avertizare al pacientului**.

    - Este foarte important să-i spuneţi medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră a avut vreodată tuberculoză sau dacă copilul dumneavoastră a fost în contact direct cu cineva care a avut tuberculoză. Nu utilizaţi Humira dacă copilul dumneavoastră a avut tuberculoză activă.
    - Tuberculoza se poate dezvolta în timpul tratamentului, chiar dacă copilul dumneavoastră a urmat un tratament pentru prevenirea tuberculozei.
    - Dacă pe parcursul tratamentului sau după încheierea acestuia, apar simptome de tuberculoză (de exemplu, tuse care nu mai trece, pierdere în greutate, lipsă de energie, febră uşoară), sau orice alte infecţii, comunicaţi acest lucru imediat medicului dumneavoastră.

Hepatita B

- Spuneţi-i medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră este purtător al virusului hepatitei B (VHB), dacă are hepatită B activă sau credeţi că are un risc crescut să dobândească VHB.
    - Medicul dumneavoastră trebuie să efectueze teste copilului dumneavoastră pentru HVB. La pacienţii purtători ai VHB, Humira poate determina ca virusul să devină din nou activ.
    - Rar, în unele cazuri, în special dacă copilul dumneavoastră ia alte medicamente care inhibă sistemul imun, reactivarea VHB poate pune viaţa în pericol.

Intervenţii chirurgicale sau dentare

- Dacă copilul dumneavoastră este programat să efectueze intervenţii chirurgicale sau dentare informaţi-vă medicul că acesta este sub tratament cu Humira. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu Humira.

Boală demielinizantă

- Dacă copilul dumneavoastră are sau dezvoltă o boală demielinizantă (o boală care afectează învelişul izolator din jurul nervilor, aşa cum este scleroza multiplă), medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fie tratat cu Humira sau să continue să fie tratat cu Humira. Spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră are simptome cum sunt modificări ale vederii, slăbiciune a mâinilor sau picioarelor sau amorţeli sau furnicături în orice parte a corpului.

Vaccinări

- Anumite vaccinuri pot determina infecţii şi nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Humira.

    - Discutaţi cu medicul dumneavoastră înainte de a se administra orice vaccin copilului dumneavoastră.
    - Anterior începerii tratamentului cu Humira, dacă este posibil, se recomandă să li se administreze copiilor toate vaccinurile programate pentru vârsta lor.
    - Dacă fiica dumneavoastră a utilizat Humira pe perioada sarcinii, copilul acesteia poate avea un risc crescut de infecţii timp de cel puţin cinci luni după ultima doză de

Humira pe care a utilizat-o în timpul sarcinii. Este important să-l anunțați pe medicul copilului fetei dumneavoastră și pe alți profesioniști din domeniul sănătății că fiica dumneavoastră a utilizat Humira în timpul sarcinii, astfel ca ei să poată decide când ar trebui să primească copilul ei orice vaccin.

Insuficienţă cardiacă

- Dacă copilul dumneavoastră are insuficienţă cardiacă uşoară şi este tratat cu Humira, starea insuficienței cardiace trebuie monitorizată atent de către medicul dumneavoastră. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră are sau a avut probleme grave ale inimii. Dacă el/ea are simptome noi sau agravate de insuficienţă cardiacă (de exemplu dificultăţi în respiraţie sau umflarea picioarelor), trebuie să-l contactați imediat pe medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă copilul dumneavoastră poate să utilizeze Humira.

Febră, vânătăi, sângerări sau paloare

- La unii pacienţi, organismul poate să nu mai producă suficiente celule sanguine care ajută organismul copilului dumneavoastră în lupta contra infecţiilor sau ajută copilul dumneavoastră în oprirea sângerărilor. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului. Dacă copilul dumneavoastră are febră persistentă, vânătăi uşoare sau sângerează foarte uşor, ori este foarte palid, anunţaţi medicul imediat.

Cancer

- Au existat foarte rare cazuri de anumite forme de cancer la copii şi adulţi trataţi cu Humira sau cu alţi blocanţi ai TNF.
    - Persoanele cu poliartrită reumatoidă mai severă, care au avut afecţiunea timp îndelungat, au un risc mai mare decât media de dezvoltare a limfomului (un cancer care afectează sistemul limfatic) şi a leucemiei (un cancer care afectează sângele şi măduva osoasă).
    - Dacă copilul dumneavoastră utilizează Humira, poate să crească riscul apariţiei limfomului, leucemiei, sau a altor tipuri de cancer. Rareori, la pacienţii care utilizează Humira, s-a observat un tip mai puțin frecvent și sever de limfom. Unii dintre acei pacienţi erau trataţi de asemenea cu azatioprină sau 6-mercaptopurină.
    - Spuneţi-i medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră utilizează azatioprină sau 6-mercaptopurină concomitent cu Humira.
    - Au fost observate cazuri de cancer de piele de tip non-melanom la pacienţii care utilizează Humira.
    - Spuneţi-i medicului dumneavoastră dacă apar noi leziuni ale pielii sau dacă apar modificări de aspect ale leziunilor existente în timpul tratamentului sau după.
- Au fost raportate cazuri de cancer, altele decât limfom, la pacienţii cu un anumit tip de afecţiune pulmonară numită Boală Pulmonară Obstructivă Cronică (BPOC) trataţi cu un alt blocant de TNF. Dacă copilul dumneavoastră are BPOC, sau este un mare fumător, trebuie să discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu blocanţi de TNF este adecvat pentru copilul dumneavoastră.

Boli autoimmune

- În cazuri rare, tratamentul cu Humira poate să determine un sindrom asemănător lupusului. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă apar simptome cum sunt erupție trecătoare cutanată persistentă inexplicabilă, febră, dureri articulare sau oboseală.

Humira împreună cu alte medicamente

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă copilul dumneavoastră ia, a luat recent sau ar putea să ia orice alt medicament.

Copilul dumneavoastră nu trebuie să ia Humira împreună cu medicamentele care conțin următoarele substanțele active din cauza riscului crescut de infecții grave:
- anakinra
- abatacept.

Humira se poate utiliza împreună cu:
- metotrexat
- anumite medicamente anti-reumatice modificatoare de boală (de exemplu sulfasalazină, hidroxiclorochină, leflunomidă şi preparate injectabile pe bază de aur)
- steroizi sau medicamente pentru durere inclusiv medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Dacă aveţi întrebări, vă rugăm să discutaţi cu medicul dumneavoastră.

Sarcină şi alăptare

- Fata dumneavoastră trebuie să ia în considerare utilizarea măsurilor de contracepţie corespunzătoare pentru prevenirea sarcinii şi să continue să le utilizaze pe o perioadă de minim 5 luni după ultimul tratament cu Humira.
- Dacă fata dumneavoastră este gravidă, credeți că ea este gravidă sau intenționează să aibă un copil, adresați-vă medicului ei pentru recomandări privind administrarea acestui medicament.
- Humira poate fi utilizat în timpul unei sarcini numai dacă este necesar.
- În conformitate cu un studiu privind sarcina, nu a existat un risc mai mare de malformații congenitale atunci când mama a primit Humira în timpul sarcinii, comparativ cu mamele cu aceeași boală care nu au primit Humira.
- Humira poate fi utilizat în timpul alăptării.
- Dacă fata dumneavoastră a primit Humira în timpul sarcinii, copilul ei poate avea un risc mai mare să dezvolta o infecție.
- Este important să îi spuneți medicului copilului ei şi altor profesioniști din domeniul sănătății că fata dumneavoastră a utilizat Humira în timpul sarcinii, înainte ca copilul ei să primească orice vaccin. Pentru mai multe informații referitoare la vaccinuri, consultați secțiunea ”Atenționări şi precauții”.

Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor

Humira poate influenţa în mică măsură capacitatea de a conduce vehicule, biciclete sau de a folosi utilaje. După administrarea de Humira poate să apară senzaţia că se învârte casa şi tulburări de vedere.

3. Cum să utilizaţi Humira

Utilizaţi întotdeauna Humira exact aşa cum v-a instruit medicul dumneavoastră. Dacă nu sunteţi sigur, întrebaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul.

În tabelul următor sunt prezentate dozele recomandate pentru Humira pentru fiecare dintre indicațiile aprobate. Medicul dumneavoastră poate să vă prescrie altă concentrație dacă aveți nevoie de o altă doză.

Artrita juvenilă idiopatică forma poliarticulară		
Vârsta sau greutatea	**Cât și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Copii cu vârsta de la 2 ani cu greutatea de 30 kg sau peste, adolescenți și adulți	40 mg la două săptămâni	Nu este cazul
Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea de 10 kg până la mai puțin de 30 kg	20 mg la două săptămâni	Nu este cazul

Artrita asociată entezitei		
Vârsta sau greutatea	**Cât și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Copii cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 30 kg sau peste, adolescenți și adulți	40 mg la două săptămâni	Nu este cazul
Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 15 kg până la mai puțin de 30 kg	20 mg la două săptămâni	Nu este cazul

Psoriazisul în plăci la copii și adolescenți		
Vârsta sau greutatea	**Cât și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Copii și adolescenți cu vârsta de la 4 ani până la 17 ani cu greutatea de 30 kg sau peste	Prima doză de 40 mg, urmată de 40 mg o săptămână mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.	Nu este cazul
Copii și adolescenți cu vârsta de la 4 ani până la 17 ani cu greutatea de 15 kg pană la mai puțin de 30 kg	Prima doză de 20 mg, urmată de 20 mg o săptămână mai târziu. După aceea, doza uzuală este de 20 mg la două săptămâni.	Nu este cazul

Boala Crohn la copii și adolescenți		
Vârsta sau greutatea	**Cât și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani până la 17 ani cu greutatea de 40 kg sau peste	Prima doză este de 80 mg, urmată apoi de 40 mg două săptămâni mai târziu. Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul poate prescrie o doză inițială de 160 mg, urmată de 80 mg două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza obișnuită este de 40 mg la două săptămâni.	Medicul copilului dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.
Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani până la 17 ani cu greutatea mai mică de 40 kg	Prima doză este de 40 mg, urmată de 20 mg două săptămâni mai târziu. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid, medicul poate prescrie o doză inițială de 80 mg, urmată de 40 mg două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 20 mg la două săptămâni.	Medicul copilului dumneavoastră poate să crească frecvența administrării la 20 mg săptămânal.

Uveita la copii și adolescenți		
Vârsta sau greutatea	**Cât și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Copii cu vârsta de la 2 ani cu greutatea mai mică de 30 kg și adolescenți	20 mg la două săptămâni	Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie o doză inițială de 40 mg cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală de 20 mg la două săptămâni. Se recomandă ca administrarea Humira să se facă asociat cu metotrexat.
Copii cu vârsta de la 2 ani cu greutatea mai mare de 30 kg și adolescenți	40 mg la două săptămâni	Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie o doză inițială de 80 mg cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală de 40 mg la două săptămâni. Se recomandă ca administrarea Humira să se facă asociat cu metotrexat.

Mod și cale de administrare

Humira se administrează prin injectare sub piele (prin injectare subcutanată).

Instrucțiuni detaliate în legătură cu modul în care se administrează injecția de Humira sunt prezentate la pct. 7 "Administrarea injecției de Humira".

Dacă utilizaţi mai mult decât trebuie din Humira

Dacă injectaţi accidental Humira copilului dumneavoastră mai des decât v-a indicat medicul dumneavoastră sau farmacistul, anunţaţi medicul sau farmacistul şi spuneţi acestora că acesta a luat mai mult Humira. Purtaţi mereu la dumneavoastră ambalajul exterior de carton al medicamentului, chiar dacă este gol.

Dacă uitați să utilizaţi Humira

Dacă uitaţi să faceţi o injecţie de Humira copilului dumneavoastră, trebuie să administraţi următoarea doză imediat ce vă aduceţi aminte. Apoi administraţi copilului dumneavoastră următoarea doză în ziua programată iniţial, ca şi cum nu aţi fi uitat să administraţi o doză.

Dacă opriţi utilizarea Humira

Decizia de a opri utilizarea Humira trebuie să se discute cu medicul dumneavoastră. Simptomele copilului dumneavoastră pot să revină dacă opriți utilizarea Humira.

Dacă aveţi alte întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, întrebaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul.

4. Reacţii adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacţiilor adverse sunt uşoare sau moderate. Totuşi, unele pot fi grave şi pot necesita tratament. Reacţiile adverse pot apărea până la cel puţin 4 luni după ultima injecţie de Humira.

Adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre următoarele manifestări

- erupţie cutanată gravă, urticarie sau alte semne de reacţie alergică
- umflarea feţei, a mâinilor, a picioarelor
- dificultăţi la respiraţie, la înghiţire
- dificultate în respiraţie la efort sau în poziţie orizontală sau umflarea picioarelor

Adresaţi-vă cât mai repede medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre următoarele manifestări

- semne de infecţie cum sunt febră, stare generală de rău, plăgi, probleme dentare, senzaţie de arsură la urinare
- senzaţie de slăbiciune sau de oboseală
- tuse
- zgomote în urechi
- amorţeală
- vedere dublă
- slăbiciune a mâinilor sau a picioarelor
- o inflamaţie sau o rană deschisă care nu se vindecă
- semne şi simptome care sugerează tulburări sanguine cum sunt febră persistentă, vânătăi, sângerări, paloare

Simptomele descrise mai sus pot fi semne ale reacţiilor adverse enumerate mai jos, care au fost observate la administrarea de Humira.

Foarte frecvente (pot să apară la mai mult de 1 persoană din 10)

- reacţii la locul administrării (inclusiv durere, inflamaţie, roşeaţă sau mâncărimi la locul injecţiei)
- infecţii ale căilor respiratorii (inclusiv răceală, secreţii nazale, sinuzită, pneumonie)
- dureri de cap
- dureri abdominale
- greaţă şi vărsături
- erupţie cutanată
- dureri musculare şi osoase

Frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 10)

- infecţii grave (inclusiv septicemie şi gripă)
- infecţii intestinale (inclusiv gastroenterită)
- infecţii ale pielii (inclusiv celulită şi zona zoster)
- infecţii ale urechii
- infecţii ale gurii (inclusiv infecţii dentare şi abces rece)
- infecţii ale tractului genital
- infecţii ale tractului urinar
- infecţii micotice
- infecţii ale articulaţiilor
- tumori benigne
- cancer cutanat
- reacţii alergice (inclusiv alergii sezoniere)
- deshidratare
- modificarea dispoziţiei (inclusiv depresie)
- anxietate
- tulburări ale somnului
- tulburări senzoriale cum sunt furnicături, înţepături sau amorţeli

- migrenă
- compresia rădăcinii nervoase (inclusiv dureri la nivelul regiunii inferioare a coloanei vertebrale şi dureri de picioare)
- tulburări de vedere
- inflamaţia ochilor
- inflamaţii ale pleoapelor şi umflarea ochilor
- vertij (senzație de amețeală sau de învârtire)
- senzaţie că inima bate repede
- hipertensiune arterială
- roşeaţă
- hematom (colectare de sânge în afara vaselor de sânge)
- tuse
- astm bronşic
- scurtarea respiraţiei
- sângerări gastro-intestinale
- dispepsie (indigestie, balonare, arsuri)
- boală de reflux a acidului gastric
- sindrom sicca (inclusiv ochi uscaţi şi gură uscată)
- mâncărime
- erupţie pruriginoasă
- vânătăi
- inflamaţii ale pielii (ca de exemplu eczemă)
- ruperea unghiilor degetelor de la mâini şi picioare
- transpiraţii abundente
- căderea părului
- apariţia de leziuni noi sau agravarea psoriazisului
- contracții musculare
- sânge în urină
- tulburări renale
- dureri de piept
- edem (umflătură)
- febră
- scăderea numărului de trombocite care duce la creşterea riscului de sângerare sau de apariţie a vânătăilor
- tulburări ale vindecării

Mai puţin frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 100)

- infecţii oportuniste (care includ tuberculoză şi alte infecţii care apar atunci când rezistenţa organismului la boli este scăzută)
- infecţii neurologice (inclusiv meningită virală)
- infecţii ale ochilor
- infecţii bacteriene
- diverticulită (inflamaţie şi infecţie a intestinului gros)
- cancer
- cancer care afectează sistemul limfatic
- melanom
- tulburări ale sistemului imunitar care ar putea afecta plămânii, pielea şi ganglionii limfatici (cel mai frecvent se prezintă ca sarcoidoză)
- vasculită (inflamarea vaselor de sânge)
- tremor (tremur)
- neuropatie (afecțiune a nervilor)
- accident vascular cerebral
- pierderea auzului, zgomote în urechi
- senzaţie că bătăile inimii sunt neregulate, ca de exemplu lipsa unei bătăi

- tulburări cardiace care pot determina scurtarea respiraţiei sau umflarea gleznelor
- infarct miocardic
- dilatarea peretelui unei artere importante, inflamaţia unei vene şi cheag pe venă, obstrucţia unui vas de sânge
- boli pulmonare care determină scurtarea respiraţiei (inclusiv inflamaţii)
- embolie pulmonară (blocaj al unei artere pulmonare)
- revărsat pleural (acumulare anormală de lichid în spaţiul pleural)
- inflamaţia pancreasului care determină durere puternică abdominală şi de spate
- dificultate la înghiţire
- edem al feţei (umflătură a feței)
- inflamaţii ale vezicii biliare, pietre în vezica biliară
- ficat gras
- transpiraţii nocturne
- răni
- oboseală musculară neobişnuită
- lupus eritematos sistemic (inclusiv inflamaţii la nivelul pielii, inimii, plămânului, articulaţiilor şi a altor organe)
- întreruperea somnului
- impotenţă
- inflamaţii

Rare (pot să apară la până la 1 persoană din 1000)

- leucemie (cancer care afectează sângele şi măduva osoasă)
- reacţii alergice severe însoţite de şoc
- scleroză multiplă
- tulburări nervoase (ca de exemplu inflamaţia nervilor optici şi sindrom Guillain-Barré care poate determina slăbiciune musculară, senzaţii anormale, furnicături la nivelul braţelor şi părţii superioare a corpului)
- oprirea pompării sângelui de către inimă
- fibroză pulmonară (cicatrizare a plămânului)
- perforaţie intestinală (orificiu în intestin)
- hepatită
- reactivarea hepatitei B
- hepatită autoimună (inflamaţia ficatului cauzată de propriul sistem imunitar)
- vasculită cutanată (inflamaţia vaselor de sânge de la nivelul pielii)
- sindrom Stevens-Johnson (simptomele iniţiale includ stare de rău, febră, dureri de cap şi erupţie cutanată)
- edem al feţei (umflătură a feței) asociat cu reacţii alergice
- eritem polimorf (erupţie cutanată inflamatorie)
- sindrom asemănător lupusului
- angioedem (umflătură localizată a pielii)
- reacție pe piele de tip lichenoid (erupție roșiatică-purpurie pe piele care produce mâncărime)

Cu frecvență necunoscută (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile)

- limfom hepatosplenic cu celule T (o formă rară de cancer al sângelui care de obicei are rezultat fatal)
- carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele)
- Sarcom Kaposi, un cancer rar asociat infecției cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi se manifestă cel mai frecvent sub formă de leziuni vineții pe piele
- insuficienţă hepatică
- agravare a unei afecţiuni numită dermatomiozită (descrisă ca o erupţie pe piele însoţită de slăbiciune musculară)
- creștere în greutate (pentru majoritatea pacienților, creșterea în greutate a fost mică)

Unele reacţii adverse observate la Humira nu au fost însoţite de simptome şi pot fi detectate numai prin teste de laborator. Acestea includ:

Foarte frecvente (pot să apară la mai mult de 1 persoană din 10)

- scăderea numărului de celule albe în sânge
- scăderea numărului de celule roşii în sânge
- creşterea grăsimilor în sânge
- creşterea enzimelor hepatice

Frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 10)

- creşterea numărului de celule albe în sânge
- scăderea numărului de trombocite în sânge
- creşterea acidului uric în sânge
- valori modificate ale sodiului în sânge
- scăderea valorii calciului în sânge
- scăderea valorii fosforului în sânge
- creşterea zahărului în sânge
- creşterea valorilor lactat dehidrogenazei în sânge
- prezenţa autoanticorpilor în sânge
- scăderea valorii potasiului în sânge

Mai puțin frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 100)

- valori crescute ale bilirubinei (test de sânge pentru ficat)

Rare (pot să apară la până la 1 persoană din 1000)

- scăderea numărului de celule albe, celule roşii şi de trombocite în sânge

Raportarea reacţiilor adverse
Dacă copilul dumneavoastră manifestă orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect.
De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în Anexa V. Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

5. Cum se păstrează Humira

Nu lăsați acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

A nu se utiliza acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă/blister/cutie după EXP.

A se păstra la frigider (2°C–8°C). A nu se congela.

A se păstra seringa preumplută în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

Alternative de păstrare:

Când este necesar (de exemplu, atunci când călătoriți), o seringă preumplută Humira poate fi păstrată la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă de maximum 14 zile - asiguraţi-vă că este protejată de lumină. Odată scoasă de la frigider pentru a fi păstrată la temperatura camerei, seringa preumplută **trebuie să fie utilizată în termen de 14 zile sau aruncată,** chiar dacă a fost pus din nou la frigider.

Trebuie să notaţi data la care aţi scos prima dată seringa preumplută din frigider şi data la care aceasta trebuie aruncată.

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

Ce conţine Humira

Substanţa activă este adalimumab.
Celelalte componente sunt manitol, polisorbat 80 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată seringa preumplută Humira şi conţinutul ambalajului

Humira 20 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută pentru utilizare la copii este disponibil sub forma unei soluţii sterile de adalimumab 20 mg dizolvat în 0,2 ml soluție.

Seringa preumplută de Humira este o seringă din sticlă care conţine o soluţie de adalimumab.

Humira seringa preumplută este disponibil într-un ambalaj ce conţine 2 seringi preumplute şi 2 tampoane cu alcool.

Humira poate fi disponibil sub formă de flacon, seringă preumplută și/sau de pen preumplut.

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

Fabricantul

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

Pentru orice informaţii despre acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţii locali ai deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

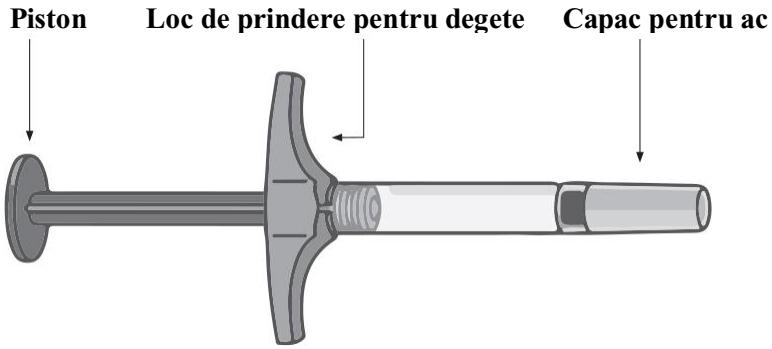
Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: http://www.ema.europa.eu.

Pentru a asculta sau pentru a solicita o copie a acestui prospect în <alfabetul Braille>, <printat cu font mai mare> sau <în varianta audio>-, vă rugăm contactați reprezentantul local al Deținătorului autorizației de punere pe piață.

7. Administrarea injecției de Humira

- Următoarele instrucţiuni vă explică modul în care puteţi administra copilului dumneavoastră Humira folosind o seringă preumplută. În primul rând citiţi cu atenţie instrucţiunile şi urmaţi-le pas cu pas.
- Medicul dumneavoastră, asistentul/asistenta sau farmacistul vă va învăţa tehnica injectării.
- Nu încercaţi să administraţi injecţia copilului dumneavoastră până când nu sunteţi sigur că înţelegeţi cum trebuie pregătită şi realizată injecţia.
- După o pregătire corespunzătoare, injecţia poate fi administrată de către copilul dumneavoastră sau administrată de o altă persoană, de exemplu, un membru al familiei sau un prieten.
- Utilizați numai o seringă preumplută pentru o injecție.

Humira seringă preumplută



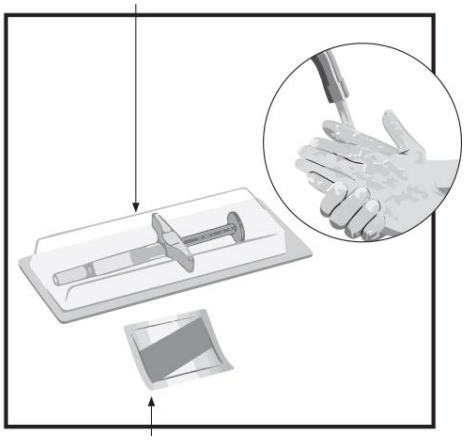
Nu utilizați seringa preumplută și contactați medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă

- lichidul este tulbure, decolorat, sau are flocoane sau particule în el
- s-a depășit data expirării (EXP)
- lichidul a fost congelat sau a fost lăsat în lumina directă a soarelui
- seringa preumplută a fost lovită sau deteriorată.

Nu îndepărtați capacul pentru ac decât înainte de administrarea injecției. A nu se lăsa Humira la vederea şi îndemâna copiilor

PASUL 1 Luați Humira din frigider. Lăsați Humira la temperatura camerei timp de **15 până la 30 minute** înainte de administrarea injecției. • **Nu** îndepărtați capacul pentru ac în timp ce Humira este lăsat să ajungă la temperatura camerei • **Nu** încălziți Humira în niciun alt mod. De exemplu, **nu** încălziți în cuptorul cu microunde sau în apă fierbinte
PASUL 2

Seringa



Tampon cu alcool

Verificați data expirării (EXP). **Nu** utilizați seringa preumplută dacă s-a depășit data expirării (EXP).

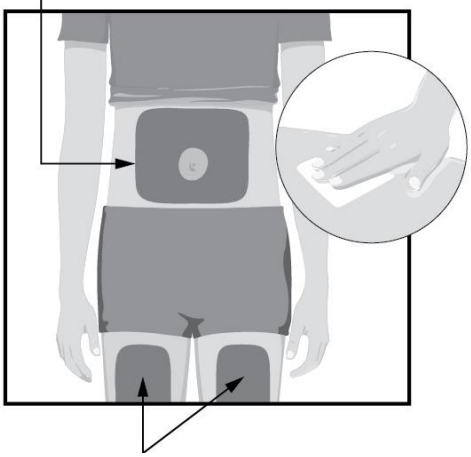
Puneți pe o suprafață curată și plană

- 1 seringă preumplută de utilizare unică și
- 1 tampon cu alcool

Spălați-vă pe mâini și uscați mâinile.

PASUL 3

Zone pentru administrarea injecției



Zone pentru administrarea injecției

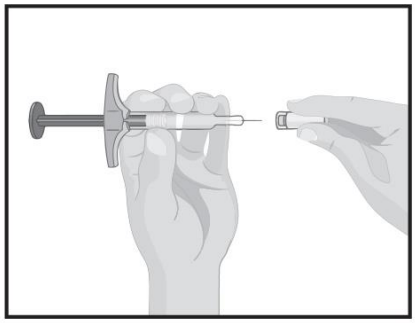
Alegeți un loc pentru administrarea injecției:

- Pe partea din față a coapselor copilului dumneavoastră sau
- Pe burta (abdomenul) copilului dumneavoastră la cel puțin 5 cm de la ombilic (buric)
- La cel puțin 3 cm de la ultimul loc al injecției efectuată copilului dumneavoastră

Ștergeți locul de injectare cu tamponul cu alcool printr-o mișcare circulară.

- **Nu** injectați prin haine
- **Nu** injectați în pielea care este inflamată, rănită, roșie, tare, plină de cicatrici, are vergeturi, sau în zone cu plăci de psoriazis

PASUL 4



Țineți seringa preumplută într-o mână.

Verificați lichidul din seringa preumplută.

- Asigurați-vă că lichidul este limpede și incolor
- **Nu** folosiți seringa preumplută în cazul în care lichidul este tulbure sau are particule
- **Nu** folosiți seringa preumplută în cazul în care aceasta a fost lovită sau deteriorată**.**

Trageți drept cu grijă capacul acului cu mâna cealaltă. Aruncați capacul acului. Nu reacoperiți.

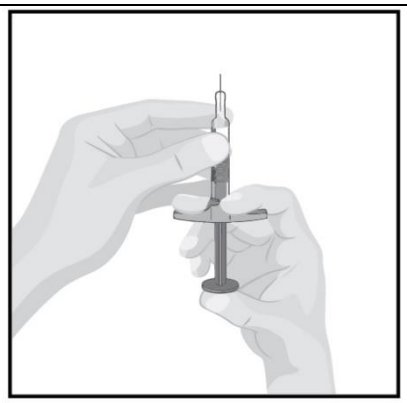
- **Nu** atingeți acul cu degetele și nu-l lăsați să atingă nici o suprafață.

PASUL 5

Țineți seringa preumplută cu acul orientat în sus.

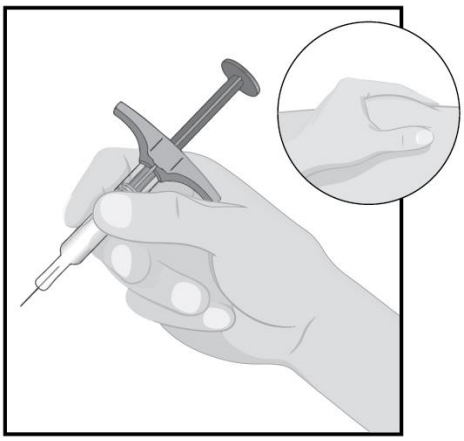
- Țineți seringa preumplută la nivelul ochilor cu o singură mână, astfel încât să puteți vedea aerul din seringa preumplută

Împingeți încet pistonul pentru a scoate aerul prin ac.



- Este normal să vedeți o picătură de lichid la capătul acului

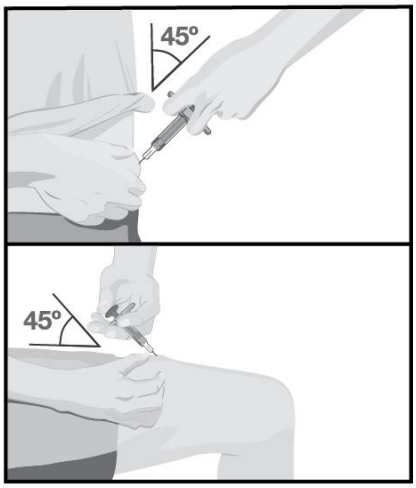
PASUL 6



Țineți corpul seringii preumplute într-o singură mână, între degetul mare și arătător, ca pe un creion.

Apucați pielea la locul de injectare cu cealaltă mână pentru a face o zonă înălțată și țineți ferm.

PASUL 7



Introduceți acul în piele, sub un unghi de aproximativ 45 grade cu o mișcare rapidă și scurtă.

- După ce acul a pătruns înăuntru, dați drumul pielii pe care o țineați

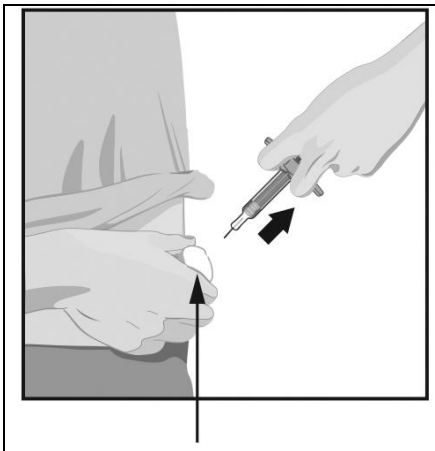
Împingeți încet pistonul până când tot lichidul este injectat și seringa preumplută este goală.

PASUL 8

Atunci când injecția este finalizată, trageți acul încet din piele în timp ce țineți seringa preumplută în același unghi.

După terminarea injecției, puneți un tampon de vată sau o bucată de tifon pe piele, peste locul injecției.

- Nu frecați locul injecției
- Este normal să apară o ușoară sângerare la locul injecției



Tampon de vată

PASUL 9

Aruncați seringa preumplută utilizată într-un container special de eliminare a deșeurilor conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului. Nu reacoperiți **niciodată** acul.

- **Nu** reciclați sau aruncați seringa preumplută în gunoiul menajer
- Nu lăsați **niciodată** seringa preumplută și containerul special de eliminare a deșeurilor la vederea și îndemâna copiilor

Capacele, tamponul cu alcool, tamponul de vată sau bucata de tifon, blister-ul și ambalajul pot fi aruncate în gunoiul menajer.

Prospect: Informaţii pentru pacient

Humira 40 mg/0,8 ml soluţie injectabilă
adalimumab

Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de începerea utilizării de către copilul dumneavoastră a acestui medicament, deoarece acesta conţine informaţii importante.
- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
- Medicul dumneavoastră vă va da de asemenea un **Card de avertizare al pacientului** care conţine informaţii importante privind siguranţa, informaţii de care are nevoie copilul dumneavoastră, pentru a fi atenţionaţi înainte de a utiliza Humira şi în timpul tratamentului cu Humira. Păstraţi asupra dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră acest **Card de avertizare al pacientului.**
- Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală cu ale copilului dumneavoastră.
- Dacă copilul dumneavoastră are orice reacţie adversă spuneţi medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului. Aceasta include orice posibilă reacţie adversă nemenţionată în acest prospect (vezi pct. 4).

Ce găsiţi în acest prospect

1. Ce este Humira şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizeze copilul dumneavoastră Humira
3. Cum să utilizaţi Humira
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează Humira
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

1. Ce este Humira şi pentru ce se utilizează

Humira conţine substanţa activă adalimumab.

Humira este utilizat pentru a trata bolile inflamatorii descrise mai jos:
- Artrita juvenilă idiopatică forma poliarticulară
- Artrita asociată entezitei
- Psoriazisul în plăci la copii şi adolescenţi
- Hidradenita supurativă la adolescenți
- Boala Crohn la copii și adolescenți
- Colita ulcerativă la copii și adolescenți
- Uveita la copii și adolescenți

Substanța activă din Humira, adalimumab, este un anticorp monoclonal uman. Anticorpii monoclonali sunt proteine care se leagă de o țintă specifică.

Ținta adalimumab este o proteină denumită factor de necroză tumorală (TNFα), care este implicată în sistemul imun (de apărare) și este prezentă în concentrații mari în bolile inflamatorii enumerate mai sus. Prin legarea de la TNFα, Humira scade procesul inflamator din cadrul acestor boli.

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară şi artrită asociată entezitei

Artrita juvenilă idiopatică forma poliarticulară şi artrita asociată entezitei sunt boli inflamatorii.

Humira se utilizează pentru tratamentul artritei juvenile idiopatice forma poliarticulară şi artritei asociată entezitei. Este posibil să se administreze copilului dumneavoastră întâi alte medicamente care modifică evoluţia bolii, cum este metotrexat. Dacă copilul dumneavoastră nu răspunde suficient de

bine la aceste medicamente, i se va administra Humira în vederea tratării artritei juvenile idiopatice forma poliarticulară sau artritei asociată entezitei.

Psoriazis în plăci la copii şi adolescenţi

Psoriazisul în plăci este o afecţiune a pielii care determină zone de piele roşii, cu coji, cu cruste acoperite cu solzi argintii. Psoriazisul în plăci poate afecta de asemenea unghiile, făcându-le să se sfărâme, să devină îngroşate şi să se desfacă de pe patul unghiei, ceea ce poate fi dureros. Psoriazisul este considerat a fi cauzat de o problemă a sistemului imunitar al organismului, care duce la o producţie crescută de celulele ale pielii.

Humira este utilizat pentru tratamentul psoriazisului în plăci sever la copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 4 şi 17 ani la care tratamentul topic şi fototerapiile fie nu au avut rezultate foarte bune fie acestea nu sunt recomandate.

Hidradenită supurativă la adolescenţi

Hidradenita supurativă (uneori numită acnee inversă) este o afecţiune inflamatorie cronică şi adesea dureroasă a pielii. Simptomele pot include noduli (proeminenţe tari) şi abcese (furuncule) din care poate să curgă puroi. Acestea afectează mai frecvent anumite zone ale pielii, cum ar fi sub sâni, axile, coapse, zona inghinală şi fese. Cicatrizarea poate să apară în zonele afectate.

Humira se utilizează pentru tratamentul hidradenitei supurative la adolescenţi de la vârsta de 12 ani. Humira poate reduce numărul de noduli şi abcese pe care le aveţi şi durerea care se asociază adesea bolii. Este posibil să primiţi iniţial alte medicamente. Dacă nu răspundeţi suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Humira.

Boală Crohn la copii şi adolescenţi

Boala Crohn este o afecţiune inflamatoare a tractului digestiv. Humira este indicat pentru tratamentul bolii Crohn la copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 6 şi 17 ani. Copilului dumneavoastră i se vor administra iniţial alte medicamente. Dacă copilul dumneavoastră nu răspunde suficient de bine la aceste medicamente, i se va administra Humira în vederea reducerii semnelor şi simptomelor bolii Crohn.

Colita ulcerativă la copii şi adolescenţi

Colita ulcerativă este o afecţiune inflamatorie a intestinului. Humira se utilizează pentru tratamentul colitei ulcerative, forma moderată până la severă, la copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 6 şi 17 ani. Copilului dumneavoastră i se vor administra iniţial alte medicamente. Dacă nu răspunde bine la aceste medicamente, i se va administra Humira pentru a reduce semnele şi simptomele acestei boli.

Uveită la copii şi adolescenţi

Uveita non-infecţioasă este o boală inflamatorie care afectează anumite părţi ale ochiului.

Humira se utilizează pentru tratamentul uveitei cronice non-infecţioase cu inflamaţie care afectează partea din faţă a ochiului la copii cu vârsta de la 2 ani. Această inflamaţie determină o scădere a vederii şi/sau prezenţa flocoanelor în ochi (puncte negre sau linii subţiri care se mişcă peste câmpul vizual). Humira acţionează prin reducerea acestei inflamaţii.

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizeze copilul dumneavoastră Humira

Nu utilizaţi Humira

- Dacă copilul dumneavoastră este alergic la adalimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct.6).

- Dacă copilul dumneavoastră are o infecţie severă, inclusiv tuberculoză activă (vezi "Atenţionări şi precauţii"). Este important să-i spuneţi medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră are simptome ale unei infecţii, de exemplu febră, plăgi, senzaţie de oboseală, probleme dentare.

- Dacă copilul dumneavoastră are insuficienţă cardiacă moderată sau severă. Este important să-i comunicaţi medicului dacă copilul dumneavoastră a suferit sau suferă de o afecţiune cardiacă gravă (vezi "Atenţionări şi precauţii").

Atenţionări şi precauţii

Spuneţi medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului înainte ca acesta să utilizeze Humira

- În cazul în care copilul dumneavoastră prezintă reacţii alergice simptomatice precum presiune toracică, respiraţie şuierătoare, ameţeli, edeme sau erupţii cutanate întrerupeţi injecţiile cu Humira şi adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră deoarece, în cazuri rare, aceste reacţii pot pune viaţa în pericol.

- Dacă copilul dumneavoastră are o infecţie, inclusiv o infecţie de lungă durată sau una localizată (de exemplu, o ulceraţie a membrului inferior) spuneţi medicului dumneavoastră înainte de a începe să luaţi Humira. Dacă nu sunteţi sigur, contactaţi-l pe medicul dumneavoastră.

- Copilul dumneavoastră poate face mai uşor infecţii în timpul tratamentului cu Humira. Dacă funcţia plămânilor lui/ei este afectată, acest risc creşte. Aceste infecţii pot fi severe , inclusiv tuberculoză, infecţii determinate de virusuri, ciuperci, paraziţi sau bacterii sau alte infecţii oportuniste şi sepsis care, în rare cazuri, vă pot pune viaţa în pericol. Este important să-i spuneţi medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră are simptome precum febră, plăgi, senzaţie de oboseală, probleme dentare. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu Humira.

- Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienţii trataţi cu Humira, medicul dumneavoastră va examina copilul dumneavoastră, în ceea ce priveşte semnele şi simptomele de tuberculoză înainte de iniţierea tratamentului cu Humira. Această examinare va include evaluarea medicală a copilului dumneavoastră, inclusiv un istoric medical amănunţit şi teste adecvate (de exemplu o radiografie toracică şi un test la tuberculină). Efectuarea şi rezultatele acestor teste trebuie înregistrate pe Cardul dumneavoastră de avertizare. Este foarte important să-i spuneţi medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră a avut vreodată tuberculoză sau dacă el/ea a fost în contact direct cu cineva care a avut tuberculoză. Tuberculoza se poate dezvolta în timpul tratamentului, chiar dacă copilul dumneavoastră a urmat un tratament preventiv pentru tuberculoză. Dacă pe parcursul tratamentului sau după încheierea acestuia, apar simptome de tuberculoză (tuse persistentă, pierdere în greutate, apatie, febră uşoară), sau orice alte infecţii, comunicaţi acest lucru imediat medicului dumneavoastră.

- Spuneţi medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră locuieşte sau călătoreşte în zone endemice pentru infecţiile cu ciuperci, cum sunt histoplasmoză, coccidioidoză sau blastomicoză.

- Spuneţi medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră are antecedente de infecţii recidivante sau alte afecţiuni care cresc riscul de infecţii.

- Spuneţi medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră este purtător al virusului hepatitei B (VHB), dacă are hepatită B activă sau credeţi că el/ea are un risc crescut să dobândească VHB. Medicul copilului dumneavoastră trebuie să efectueze teste copilului dumneavoastră pentru HVB. Humira poate cauza reactivarea VHB la pacienţii purtători ai acestui virus. Rar, în unele cazuri, în special dacă luaţi alte medicamente care scad sistemul imun, reactivarea VHB poate ameninţa viaţa.

- Este important să spuneţi medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră are simptome de infecţie cum sunt: febră, răni, oboseală sau probleme dentare.

- Dacă copilul dumneavoastră este programat să efectuaţi intervenţii chirurgicale sau dentare informaţi medicul dumneavoastră că el/ea este sub tratament cu Humira. Medicul dumneavoastră poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu Humira.

- Dacă copilul dumneavoastră are sau dezvoltă o boală demielinizantă cum este scleroza multiplă, medicul dumneavoastră va decide dacă el/ea trebuie să fie tratat/tratată sau să continue tratamentul cu Humira. Spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră are simptome cum sunt modificări ale vederii, slăbiciune a mâinilor sau picioarelor sau amorţeli sau furnicături în orice parte a corpului.

- Anumite vaccinuri pot determina infecţii şi nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Humira. Vă rugăm să spuneţi medicului dumneavoastră înainte de a se administra copilului dumneavoastră orice vaccin. Anterior începerii tratamentului cu Humira, se recomandă ca pacienţii copii, dacă este posibil, să fie vaccinaţi la zi, în concordanţă cu ultimele recomandări privind imunizarea. Dacă aţi utilizat Humira pe perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecţii timp de cel puţin 5 luni de la ultima doză de adalimumab pe care aţi utilizat-o în timpul sarcinii. Este important să spuneţi medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătăţii că aţi utilizat Humira în timpul sarcinii, astfel ei pot decide când ar trebui să primească copilul dumneavoastră un vaccin.

- Dacă copilul dumneavoastră are insuficienţă cardiacă uşoară şi este tratat cu Humira, evoluţia insuficienţei cardiace trebuie monitorizată îndeaproape de către medicul dumneavoastră. Este important să-i comunicaţi medicului dacă copilul dumneavoastră a suferit sau suferă de o afecţiune cardiacă gravă. Dacă el/ea prezintă simptome noi sau agravante de insuficienţă cardiacă (de exemplu dificultăţi în respiraţie sau umflarea picioarelor), adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă copilul dumneavoastră poate utiliza Humira.

- La unii pacienţi, organismul poate să nu mai producă suficiente celule sanguine care ajută organismul copilului dumneavoastră în lupta contra infecţiilor sau îl/o ajută în oprirea sângerărilor. Dacă apar febră persistentă, vânătăi sau copilul dumneavoastră sângerează foarte uşor sau este foarte palid, anunţaţi medicul imediat. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului.

- Există foarte rare cazuri de anumite forme de cancer la copii şi adulţi trataţi cu Humira sau cu alţi blocanţi ai TNF. Persoanele cu poliartrită reumatoidă mai severă care au avut afecţiunea timp îndelungat, au un risc mai mare decât media în dezvoltarea limfomului (un cancer care afectează sistemul limfatic) şi a leucemiei (un cancer care afectează sângele şi măduva osoasă). Dacă copilul dumneavoastră utilizează Humira poate să crească riscul apariţiei limfomului, leucemiei, sau a altor tipuri de cancer. Rareori, la pacienţii care utilizează Humira, s-a observat un tip specific de limfom. Unii dintre aceşti pacienţi erau trataţi de asemenea cu azatioprină sau 6-mercaptopurină. Spuneţi medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră utilizează azatioprină sau 6-mercaptopurină concomitent cu Humira. În plus, au fost observate cazuri de cancer cutanat de tip non-melanom la pacienţii care utilizează Humira. Spuneţi medicului dumneavoastră dacă vă apar noi leziuni ale pielii sau dacă apar modificări ale leziunilor existente în timpul tratamentului sau după.

- Au fost raportate cazuri de cancer, altele decât limfom, la pacienţii cu un anumit tip de afecţiune pulmonară numită Boală Pulmonară Obstructivă Cronică (BPOC) trataţi cu un alt blocant de TNF. Dacă copilul dumneavoastră are BPOC, sau este un mare fumător, trebuie să discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu blocanţi de TNF este adecvat pentru copilul dumneavoastră.

- În cazuri rare, tratamentul cu Humira poate să determine un sindrom asemănător lupusului. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă apar simptome cum sunt erupție trecătoare cutanată persistentă inexplicabilă, febră, dureri articulare sau oboseală.

Humira împreună cu alte medicamente

Spuneţi medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului dacă copilul dumneavoastră ia, a luat recent sau ar putea să ia orice alt medicament.

Humira se poate utiliza împreună cu metotrexat sau cu alte medicamente anti-reumatice modificatoare de boală (sulfasalazină, hidroxiclorochină, leflunomidă şi preparate injectabile pe bază de aur) steroizi sau medicamente pentru durere inclusiv medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Copilul dumneavoastră nu trebuie să ia Humira împreună cu medicamente care conţin substanţe active anakinra sau abatacept din cauza riscului crescut de infecții grave. Dacă aveţi întrebări, vă rugăm discutaţi cu medicul dumneavoastră.

Sarcină şi alăptare

- Fata dumneavoastră trebuie să ia în considerare utilizarea măsurilor de contracepție corespunzătoare pentru preveniea sarcinii şi să continue să le utilizeze pe o perioadă de minim 5 luni după ultimul tratament cu Humira.
- Dacă fata dumneavoastră este gravidă, credeți că ea este gravidă sau intenționează să aibă un copil, adresați-vă medicului ei pentru recomandări privind administrarea acestui medicament.
- Humira poate fi utilizat în timpul unei sarcini numai dacă este necesar.
- În conformitate cu un studiu privind sarcina, nu a existat un risc mai mare de malformații congenitale atunci când mama a primit Humira în timpul sarcinii, comparativ cu mamele cu aceeași boală care nu au primit Humira.
- Humira poate fi utilizat în timpul alăptării.
- Dacă fata dumneavoastră a utilizat Humira în perioada sarcinii, copilul ei poate avea un risc crescut de infecţie.
- Este important să îi spuneți medicului copilului ei și altor profesioniști din domeniul sănătății că fata dumneavoastră a utilizat Humira în timpul sarcinii, înainte ca copilul ei să primească orice vaccin. Pentru mai multe informații referitoare la vaccinuri, consultați secțiunea ”Atenționări și precauții”.

Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor

Humira poate influenţa în mică măsură capacitatea de a conduce vehicule, biciclete sau de a folosi utilaje. După administrarea de Humira poate să apară senzaţia că se învârte casa şi tulburări de vedere.

Humira conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doza de 0,8 ml, adică practic "fără sodiu".

3. Cum să utilizaţi Humira

Utilizaţi întotdeauna Humira exact aşa cum v-a instruit medicul copilului dumneavoastră. Dacă nu sunteţi sigur în ceea ce priveşte instrucţiunile de utilizare sau dacă aveţi nelămuriri, întrebaţi medicul copilului dumneavoastră sau farmacistul. Medicul dumneavoastră poate să prescrie Humira cu o altă concentrație dacă copilul dumneavoastră are nevoie de o doză diferită.

Copii şi adolescenţi cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară

Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea de 10 kg până la mai puțin de 30 kg

Doza de Humira recomandată este 20 mg la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza de Humira recomandată este de 40 mg la două săptămâni.

Copii, adolescenți și adulți cu artrită asociată entezitei

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 15 kg până la mai puțin de 30 kg

Doza de Humira recomandată este 20 mg la două săptămâni.

Copii, adolescenți și adulți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza de Humira recomandată este 40 mg la două săptămâni.

Copii şi adolescenţi cu psoriazis

Copii și adolescenți cu vârsta de la 4 la 17 ani cu greutatea de 15 kg până la mai puțin de 30 kg

Doza de Humira recomandată este o doză inițială de 20 mg, urmată de 20 mg după o sătămână. Ulterior, doza uzuală este de 20 mg la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 4 la 17 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza de Humira recomandată este o doză inițială de 40 mg, urmată de 40 mg după o sătămână. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.

Hidradenită supurativă la adolescenți de la vârsta de 12 până la 17 ani, cu greutatea de 30 kg sau mai mult)

Doza recomandată de Humira este o doză inițială de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi), urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg la fiecare două săptămâni. Dacă nu răspundeți corespunzător la Humira 40 mg la două săptămâni, medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Se recomandă să spălaţi zilnic cu un antiseptic zonele afectate.

Copii sau adolescenţi cu boală Crohn

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 la 17 ani cu greutatea mai mică de 40 kg

Doza uzuală este de 40 mg iniţial, urmată de 20 mg după două săptămâni. Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul copilului dumneavoastră va prescrie o doză iniţială de 80 mg (sub formă de două injecţii a 40 mg într-o zi) urmată de 40 mg după două săptămâni.

Ulterior, doza uzuală este de 20 mg la două săptămâni. În funcţie de răspunsul copilului dumneavoastră la tratament, medicul copilului dumneavoastră poate creşte frecvenţa dozei la 20 mg săptămânal.

Copii și adolescenţi cu vârsta de la 6 până la 17 ani cu greutatea de 40 kg sau mai mult

Doza iniţială uzuală este de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi), urmată de 40 mg două săptămâni mai târziu. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid, medicul copilului

dumneavoastră poate prescrie o doză inițială de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții pe zi, timp de două zile consecutiv), urmată de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu.

Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni. În funcție de răspunsul copilului dumneavoastră la tratament, medicul copilului dumneavoastră poate crește doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu colită ulcerativă

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea mai mică de 40 kg

Doza uzuală inițială de Humira este de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi), urmată de 40 mg (sub formă de o injecție a 40 mg) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.

Pacienții care împlinesc vârsta de 18 ani în timp ce li se administrează doza de 40 mg la două săptămâni, trebuie să continue cu doza prescrisă.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 40 kg sau mai mult

Doza uzuală inițială de Humira este de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau de două injecții a 40 mg pe zi timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 80 mg la două săptămâni.

Pacienții care împlinesc vârsta de 18 ani în timp ce li se administrează doza de 80 mg la două săptămâni, trebuie să continue cu doza prescrisă.

Copii și adolescenți cu uveită cronică non-infecțioasă cu vârsta de la 2 ani

Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea mai mică de 30 kg

Doza uzuală de Humira este de 20 mg la două săptămâni administrată asociat cu metotrexat.

Medicul copilului dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 40 mg care se poate administra cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza uzuală de Humira este de 40 mg la două săptămâni admnistrată asociat cu metotrexat.

Medicul copilului dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială de 80 mg care se poate administra cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală.

Mod și cale de administrare

Humira se administrează prin injectare sub piele (prin injectare subcutanată).

Instrucțiuni de pregătire și administrare a unei injecții cu Humira

Următoarele instrucțiuni vă explică modul în care trebuie injectată Humira. Vă rugăm să citiți cu atenție instrucțiunile și să le urmați pas cu pas. Medicul copilului dumneavoastră sau asistentul/asistenta vă va învăța tehnica administrării și cantitatea pe care trebuie să o administrați copilului dumneavoastră. Nu încercați să administrați copilului dumneavoastră injecția până când nu sunteți sigur că înțelegeți cum trebuie pregătită și realizată injecția. După o pregătire corespunzătoare, injecția poate fi autoadministrată sau administrată de o altă persoană, de exemplu un membru al familiei sau un prieten.

Nerespectarea următorilor paşi după cum este descris poate produce contaminare care poate duce la infectarea copilului dumneavoastră.

Această injecţie nu trebuie amestecată în aceeaşi seringă sau fiolă cu nici un alt medicament.

1) Pregătirea

- Asiguraţi-vă că ştiţi cantitatea (volumul) corespunzătoare necesară dozei. Dacă nu ştiţi cantitatea, **OPRIŢI-VĂ AICI** şi contactaţi medicul dumneavoastră pentru instrucţiuni suplimentare.

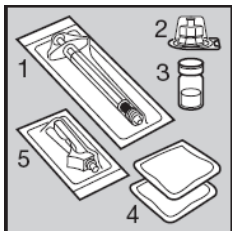
- Veţi avea nevoie de un recipient special pentru deşeuri, cum este un container pentru articole ascuţite sau aşa cum v-a recomandat asistentul/asistenta, medicul dumneavoastră sau farmacistul. Aşezaţi recipientul pe suprafaţa de lucru.

- Spălaţi-vă bine pe mâini.

- Scoateţi din ambalaj cutia care conţine o seringă, un adaptor pentru flacon, un flacon, două tampoane cu alcool şi un ac. Dacă în ambalaj mai există o cutie pentru injecţia următoare, puneţi imediat seringa înapoi în frigider.

- Uitaţi-vă la data expirării înscrisă pe cutia pe care o veţi utiliza. **NU** utilizaţi niciun medicament după data menţionată pe cutie.

- Pregătiţi următoarele articole pe o suprafaţă curată. **NU** le scoateți încă din ambalajele individuale.
    - O seringă de 1 ml (1)
    - Un adaptor pentru flacon (2)
    - Un flacon de Humira pentru utilizarea la copii (3)
    - Două tampoane cu alcool (4)
    - Un ac (5)

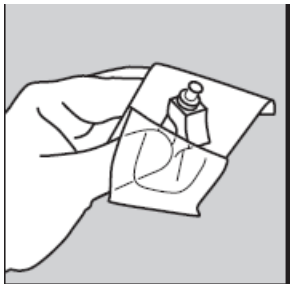


- Humira este un lichid clar şi incolor. **NU** utilzați dacă lichidul este tulbure, decolorat sau are flacoane sau particule.

2) Pregătirea locului pentru injecţie

Instrucţiuni generale pentru utilizare: **NU** aruncați niciun element până când nu aţi terminat injecţia.

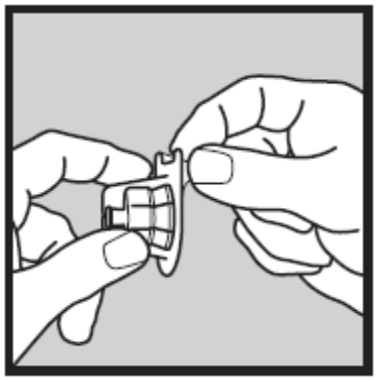
- Scoateţi acul deschizând parţial ambalajul de la capătul cel mai apropiat de conectorul galben al seringii. Deschideţi ambalajul suficient de mult cât să se vadă conectorul galben al seringii. Aşezaţi ambalajul jos cu faţa transparentă în sus.



- Ridicaţi capacul alb din plastic al flaconului pentru a vedea partea superioară a dopului flaconului.

- Utilizaţi un tampon cu alcool pentru a curăţa dopul flaconului. **NU** atingeţi dopul flaconului după ce a fost curăţat cu tamponul de alcool.

- Deschideţi capacul ambalajului adaptorului pentru flacon dar nu scoateţi adaptorul din ambalaj.

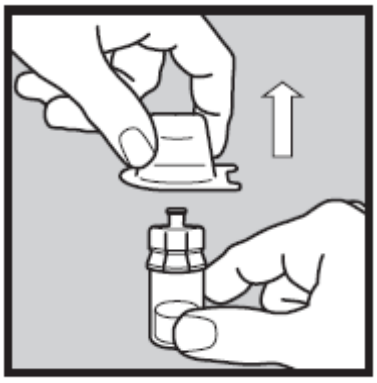


- Ţineţi flaconul cu dopul în sus.

- Ataşaţi adaptorul la dopul flaconului, cu adaptorul încă aflat în ambalaj, împingând în jos până când adaptorul se fixează.

- Atunci când sunteţi sigur că adaptorul este fixat de flacon, îndepărtaţi ambalajul de pe adaptorul pentru flacon.

- Aşezaţi uşor flaconul cu adaptorul pentru flacon pe suprafaţa de lucru curată. Fiţi atenţi ca acesta să nu cadă. **NU** atingeţi adaptorul pentru flacon.



- Pregătiţi seringa deschizând parţial ambalajul din partea cea mai apropiată de tija albă a pistonului.

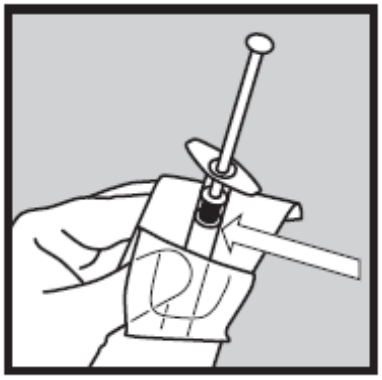
- Deschideţi ambalajul suficient de mult ca să vedeţi tija albă a pistonului dar nu scoateţi seringa din ambalaj.

- Ţineţi ambalajul seringii şi trageţi **ÎNCET** pistonul alb până la indicatorul care arată cu 0,1 ml mai mult decât doza recomandată (de exemplu, dacă doza recomandată este 0,5 ml, trageţi pistonul alb până la indicatorul 0,6 ml). Nu trageţi **NICIODATĂ** pistonul mai mult de indicatorul 0,9 ml, indiferent de doza recomandată.

- Veţi stabili volumul dozei recomandate într-o etapă ulterioară.

- **NU** trageți complet pistonul alb din seringă.

NOTĂ:
Dacă pistonul alb este scos complet din seringă, aruncaţi seringa şi contactaţi furnizorul de Humira pentru a vă înlocui seringa. **NU** încercaţi să reintroduceţi pistonul alb.

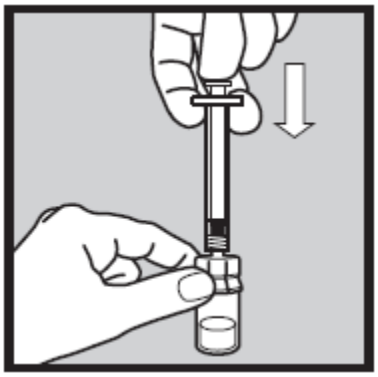


Doza + 0.1 ml

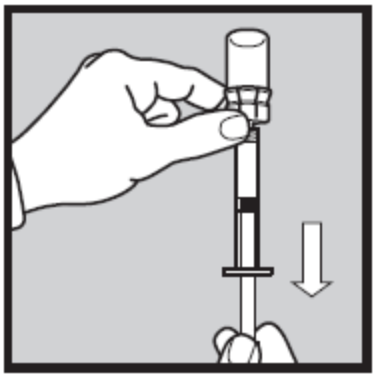
- **NU** utilizați pistonul alb pentru a scoate seringa din ambalaj. Apucaţi seringa în zona gradată şi scoateţi seringa din ambalaj. **NU** țineți niciodată seringa în jos.

- În timp ce ţineţi cu fermitate adaptorul pentru flacon, introduceţi vârful seringii în adaptorul flaconului şi cu o mână răsuciţi seringa în sensul acelor de ceasornic până se fixează. **NU** strângeţi mai mult.

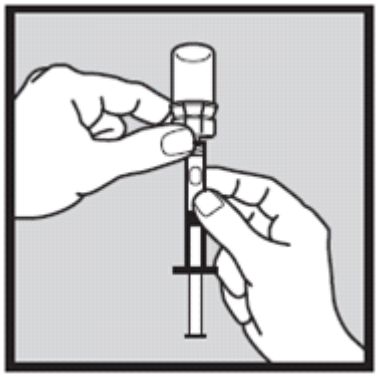
- În timp ce ţineţi flaconul, împingeţi pistonul alb până la capăt. Această etapă este foarte importantă pentru a obţine doza corespunzătoare. Ţineţi înăuntru pistonul alb şi întoarceţi flaconul şi seringa cu capul în jos.



- Trageţi **ÎNCET** pistonul alb până la indicatorul care arată cu 0,1 ml mai mult decât doza recomandată. Acest lucru este foarte important pentru a obţine doza corespunzătoare. Veţi stabili volumul dozei recomandate în etapa 4, Prepararea dozei. Dacă doza recomandată este 0,5 ml, trageţi pistonul alb până la indicatorul 0,6 ml. Veţi vedea cum medicamentul lichid trece din flacon în seringă.



- Împingeţi pistonul alb înapoi până la capăt pentru a împinge înapoi medicamentul lichid în flacon. Trageţi din nou **ÎNCET** pistonul alb până la indicatorul care arată cu 0,1 ml mai mult decât doza recomandată, acest lucru este foarte important pentru a obţine doza corespunzătoare şi este de asemenea important pentru prevenirea formării de bule sau goluri de aer în lichid. Veţi stabili volumul dozei recomandate în etapa 4, Prepararea dozei.

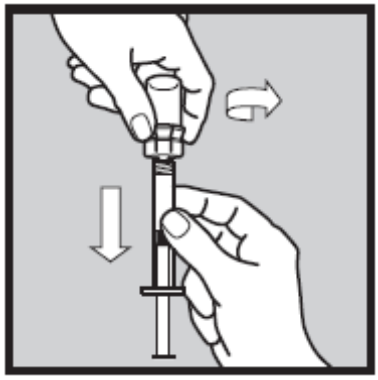


- Dacă observaţi că rămân bule sau goluri de aer în medicamentul lichid în seringă puteţi să repetaţi această operaţiune de 3 ori. **NU** agitaţi seringa.

NOTĂ:

Dacă pistonul alb este scos complet din seringă, aruncaţi seringa şi contactaţi furnizorul de Humira pentru a vă înlocui seringa. **NU** încercaţi să reintroduceţi pistonul alb.

- În timp ce încă ţineţi seringa în poziţie verticală, pe zona gradată, îndepărtaţi adaptorul pentru flacon cu cealaltă mână, prin răsucire. Asiguraţi-vă că aţi îndepărtat adaptorul pentru flacon de la seringă. **Nu** atingeţi vârful seringii.



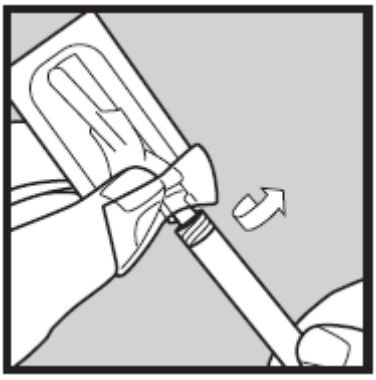
- Dacă se vede o bulă mare sau gol de aer lângă vârful seringii, împingeţi **ÎNCET** pistonul alb în seringă până când lichidul începe să intre în vârful seringii. **NU** împingeţi pistonul alb dincolo de indicatorul corespunzător dozei.

- De exemplu, dacă doza recomandată este 0,5 ml, **NU** împingeţi pistonul alb peste marcajul 0,5 ml.

- Verificaţi ca să vedeţi dacă volumul lichidului rămas în seringă este cel puţin egal cu doza recomandată. Dacă volumul rămas este mai puţin decât doza recomandată, **NU** utilizaţi seringa şi contactaţi personalul medical.

- Cu mâna rămasă liberă luaţi ambalajul acului cu partea galbenă care se conectează la seringă în jos.

- Ţinând seringa în sus, introduceţi vârful seringii în conectorul galben pentru seringă şi răsuciţi seringa până când se fixează, aşa cum se arată în imagine. Acum acul este ataşat de seringă.



- Puneţi ambalajul acului jos, dar **NU** îndepărtaţi capacul transparent al acului.

- Puneţi seringa pe suprafaţa de lucru curată. În continuare se va prezenta locul pentru injecţie şi pregătirea dozei.

3) Alegerea şi pregătirea locului pentru injecţie

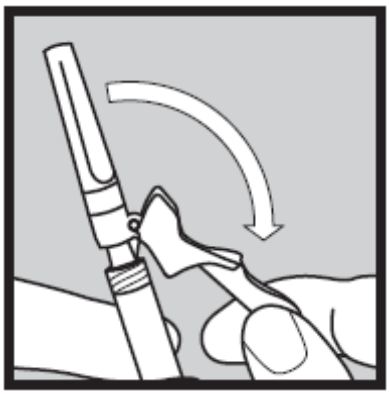
- Alegeţi un loc pe coapsă sau pe abdomen. **NU** utilizaţi acelaşi loc care a fost folosit la ultima injecţie.

- Noul loc pentru injecţie trebuie să fie la cel puţin 3 cm distanţă de locul ultimei injecţii.

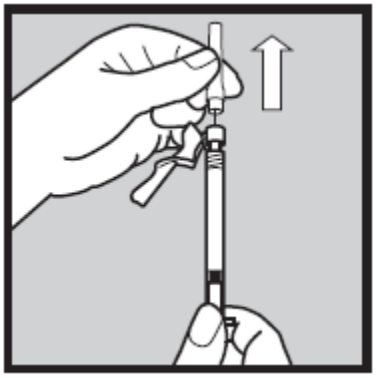
- **NU** injectaţi într-o zonă în care pielea este înroşită, prezintă echimoză, sau este tare. Aceste lucruri pot fi semne de infecţie şi de aceea trebuie să spuneţi medicului dumneavoastră.
- Pentru a reduce riscul infecţiei, ştergeţi locul pentru injecţie cu celălalt tampon cu alcool. **NU** atingeţi din nou zona respectivă înainte de injectare.

4) Pregătirea dozei

- Ridicaţi seringa cu vârful acului în sus.
- Utilizaţi cealaltă mână pentru a îndepărta spre seringă învelişul roz a acului.



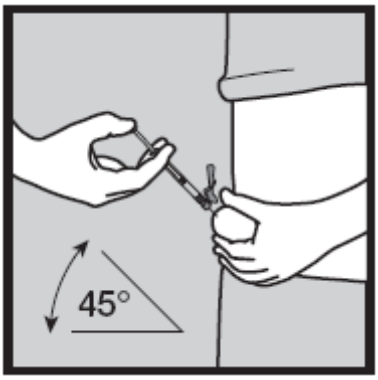
- Cu cealaltă mână îndepărtaţi capacul transparent al acului trăgând-ul drept.



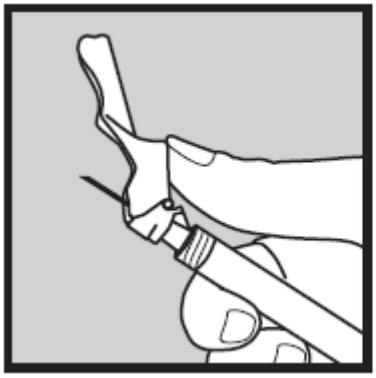
- Acul este liber.
- **NU** atingeţi acul.
- **NU** puneţi niciodată seringa jos după ce capacul transparent al acului a fost scos.
- **NU** încercaţi să puneţi înapoi pe ac capacul transparent al acului.
- Ţineţi seringa la nivelul ochilor cu vârful acului în sus pentru a vedea clar cantitatea de lichid. Fiţi atenţi să nu vă stropiţi în ochi cu medicamentul lichid.
- Verificaţi din nou cantitatea de medicament recomandată.
- Împingeţi pistonul alb încet în seringă până când seringa conţine cantitatea de lichid recomandată. În timp ce pistonul alb este împins, lichidul în exces poate să iasă prin ac. **NU** ştergeţi acul sau seringa.

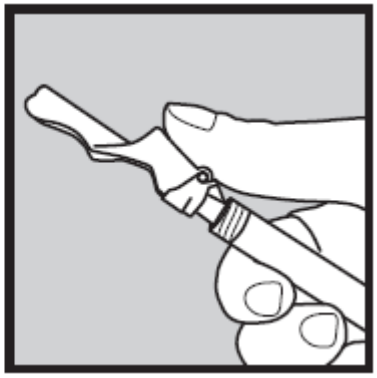
5) Injectarea Humira

- Cu mâna rămasă liberă, prindeţi uşor zonele de piele curăţate şi ţineţi ferm.
- Cu cealaltă mână ţineţi seringa în unghi de 45 de grade faţă de piele.
- Cu o mişcare rapidă şi scurtă, împingeţi acul complet în piele.
- Daţi drumul pielii în mâna dumneavoastră.
- Apăsaţi pistonul alb pentru a injecta medicamentul lichid până când seringa se goleşte.
- Atunci când seringa este goală, scoateţi acul din piele, având grijă să-l scoateţi în acelaşi unghi sub care l-aţi introdus.



Îndepărtaţi încet peste ac învelişul roz al acului şi se fixează în acel loc şi puneţi seringa cu acul pe suprafaţa de lucru.**NU** puneţi înapoi pe ac capacul transparent al acului.





- Cu ajutorul unei bucăţi de tifon, aplicaţi presiune pe locul injecţiei timp de 10 secunde. Se poate produce o uşoară sângerare. **NU** masaţi locul injecţiei. Folosiţi un plasture dacă doriţi.

6) Aruncarea materialelor

- Pentru aruncarea deşeurilor aveţi nevoie de un recipient special, cum este un container pentru obiecte ascuţite, sau aşa cum v-a arătat medicul dumneavoastră, asistentul sau farmacistul.
- Puneţi seringa cu acul, flaconul şi adaptorul pentru flacon într-un container special pentru obiecte ascuţite. **NU** puneţi aceste articole în recipientul obişnuit pentru deşeuri menajere.
- Seringa, acul, flaconul şi adaptorul pentru flacon **NU TREBUIE NICIODATĂ** refolosite.
- Nu lăsaţi niciodată containerul la vederea şi îndemâna copiilor.
- Aruncaţi celelalte articole folosite în recipientul obişnuit pentru deşeuri menajere.

Dacă utilizaţi mai mult decât trebuie din Humira

Dacă injectaţi accidental copilului dumneavoastră o cantitate mai mare de soluţie Humira sau dacă injectaţi Humira mai des decât v-a indicat medicul dumneavoastră, anunţaţi medicul şi spuneţi acestuia/acesteia că el/ea a utilizat mai mult Humira. Purtaţi mereu la dumneavoastră ambalajul exterior de carton al flaconului, chiar dacă este gol.

Dacă utilizaţi mai puţin decât trebuie din Humira

Dacă injectaţi accidental copilului dumneavoastră o cantitate mai mică de soluţie Humira sau dacă injectaţi Humira mai rar decât v-a indicat medicul copilului dumneavoastră sau farmacistul, trebuie să anunţaţi medicul copilului dumneavoastră sau farmacistul şi să-i spuneţi acestuia/acesteia că el/ea a utilizat mai puţin Humira. Purtaţi mereu cu dumneavoastră ambalajul exterior de carton sau flaconul, chiar dacă este gol.

Dacă uitaţi să utilizaţi Humira

Dacă uitaţi să faceţi o injecţie de Humira copilului dumneavoastră, trebuie să administraţi următoarea doză imediat ce vă aduceţi aminte. Apoi administraţi copilului dumneavoastră următoarea doză în ziua programată iniţial, ca şi cum nu aţi fi uitat să administraţi o doză.

Dacă copilul dumneavoastră a oprit utilizarea Humira

Decizia de a opri utilizarea Humira trebuie să se discute cu medicul copilului dumneavoastră. Simptomele copilului dumneavoastră pot să revină după întrerupere.

Dacă aveţi alte întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, întrebaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul.

4. Reacţii adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacţiilor adverse sunt uşoare sau moderate. Totuşi, unele pot fi grave şi pot necesita tratament. Reacţiile adverse pot apărea până la cel puţin 4 luni după ultima injecţie de Humira.

Adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre următoarele manifestări

- erupţie cutanată gravă, urticarie sau alte semne de reacţie alergică.
- umflarea feţei, a mâinilor, a picioarelor.
- dificultăţi la respiraţie, la înghiţire.
- dificultate în respiraţie la efort sau în poziţie orizontală sau umflarea picioarelor.

Adresaţi-vă cât mai repede medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre următoarele manifestări:

- semne de infecţie cum sunt febră, stare generală de rău, plăgi, probleme dentare, senzaţie de arsură la urinare;
- senzaţie de slăbiciune sau de oboseală;
- tuse;
- zgomote în urechi;
- amorţeală;
- vedere dublă;
- slăbiciune a mâinilor sau a picioarelor;
- o inflamaţie sau o rană deschisă care nu se vindecă.
- semne şi simptome care sugerează tulburări sanguine cum sunt febră persistentă, vânătăi, sângerări, paloare.

Simptomele descrise mai sus pot fi semne ale reacţiilor adverse enumerate mai jos, care au fost observate la administrarea de Humira.

Foarte frecvente (pot să apară la mai mult de 1 persoană din 10)

- reacţii la locul administrării (inclusiv durere, inflamaţie, roşeaţă sau mâncărimi la locul injecţiei);
- infecţii ale căilor respiratorii (inclusiv răceală, secreţii nazale, sinuzită, pneumonie);
- dureri de cap;
- dureri abdominale;
- greaţă şi vărsături;
- erupţie cutanată;

- dureri musculare şi osoase.

Frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 10)

- infecţii grave (inclusiv septicemie şi gripă);
- Infecţii intestinale (inclusiv gastroenterită);
- infecţii cutanate (inclusiv celulită şi herpes zoster);
- infecţii ale urechii;
- infecţii ale gurii (inclusiv infecţii dentare şi abces rece);
- infecţii ale tractului genital;
- infecţii ale tractului urinar;
- infecţii micotice;
- infecţii ale articulaţiilor;
- tumori benigne;
- cancer cutanat;
- reacţii alergice (inclusiv alergii sezoniere);
- deshidratare;
- modificarea dispoziţiei (inclusiv depresie);
- anxietate;
- tulburări ale somnului;
- tulburări senzoriale cum sunt furnicături, înţepături sau amorţeli;
- migrenă;
- compresia rădăcinii nervoase (inclusiv dureri la nivelul regiunii inferioare a coloanei vertebrale şi dureri de picioare);
- tulburări de vedere;
- inflamaţia ochilor;
- inflamaţii ale pleoapelor şi umflarea ochilor;
- vertij;
- senzaţie că inima bate repede;
- hipertensiune arterială;
- roşeaţă;
- hematom;
- tuse;
- astm;
- scurtarea respiraţiei;
- sângerări gastro-intestinale;
- dispepsie (indigestie, balonare, arsuri);
- boală de reflux a acidului gastric;
- sindrom sicca (inclusiv ochi uscaţi şi gură uscată);
- mâncărime;
- erupţie pruriginoasă;
- vânătăi;
- inflamaţii ale pielii (ca de exemplu eczemă);
- ruperea unghiilor degetelor de la mâini şi picioare;
- transpiraţii abundente;
- căderea părului;
- apariţia de leziuni noi sau agravarea psoriazisului;
- spasme musculare;
- sânge în urină;
- tulburări renale;
- dureri de piept;
- edem;
- febră;

- scăderea numărului de trombocite care duce la creşterea riscului de sângerare sau de apariţie a vânătăilor;
- tulburări ale vindecării.

Mai puţin frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 100)

- infecţii oportuniste (care includ tuberculoză şi alte infecţii care apar atunci când rezistenţa organismului la boli este scăzută);
- infecţii neurologice (inclusiv meningită virală);
- infecţii ale ochilor;
- infecţii bacteriene;
- diverticulită (inflamaţie şi infecţie a intestinului gros);
- cancer;
- cancer care afectează sistemul limfatic;
- melanom;
- tulburări ale sistemului imunitar care ar putea afecta plămânii, pielea şi ganglionii limfatici (cel mai frecvent se prezintă ca sarcoidoză);
- vasculită (inflamarea vaselor de sânge);
- tremor;
- accident vascular cerebral;
- neuropatie;
- pierderea auzului, zgomote în urechi;
- senzaţie că bătăile inimii sunt neregulate, ca de exemplu lipsa unei bătăi;
- tulburări cardiace care pot determina scurtarea respiraţiei sau umflarea gleznelor;
- infarct miocardic;
- dilatarea peretelui unei artere importante, inflamaţia unei vene şi cheag pe venă, obstrucţia unui vas de sânge;
- boli pulmonare care determină scurtarea respiraţiei (inclusiv inflamaţii);
- embolie pulmonară (blocaj al unei artere pulmonare);
- revărsat pleural (acumulare anormală de lichid în spaţiul pleural);
- pancreatită care determină durere puternică abdominală şi de spate;
- dificultate la înghiţire;
- edem al feţei;
- inflamaţii ale vezicii biliare, pietre în vezica biliară;
- ficat gras;
- transpiraţii nocturne;
- răni;
- oboseală musculară neobişnuită;
- lupus eritematos sistemic (inclusiv inflamaţii la nivelul pielii, inimii, plămânului, articulaţiilor şi a altor organe);
- întreruperea somnului;
- impotenţă;
- inflamaţii.

Rare (pot să apară la până la 1 persoană din 1000)

- leucemie (cancer care afectează sângele şi măduva osoasă);
- reacţii alergice severe însoţite de şoc;
- scleroză multiplă;
- tulburări nervoase (ca de exemplu inflamaţia nervilor optici şi sindrom Guillain-Barré care poate determina slăbiciune musculară, senzaţii anormale, furnicături la nivelul braţelor şi părţii superioare a corpului);
- oprirea pompării sângelui de către inimă;
- fibroză pulmonară (cicatrizare a plămânului).
- perforaţie intestinală;

- hepatită;
- reactivarea hepatitei B;
- hepatită autoimună (inflamaţia ficatului cauzată de propriul sistem imunitar);
- vasculită cutanată (inflamaţia vaselor de sânge de la nivelul pielii);
- sindrom Stevens-Johnson (simptomele iniţiale includ stare de rău, febră, dureri de cap şi erupţie cutanată);
- edem al feţei asociat cu reacţii alergice;
- eritem polimorf (erupţie cutanată inflamatorie);
- sindrom asemănător lupusului;
- angioedem (umflătură localizată a pielii);
- reacție pe piele de tip lichenoid (erupție roșiatică-purpurie pe piele care produce mâncărime)

Cu frecvență necunoscută (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile)

- limfom hepatosplenic cu celule T (o formă rară de cancer al sângelui care de obicei are rezultat letal)
- carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele)
- Sarcom Kaposi, un cancer rar asociat infecției cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi se manifestă cel mai frecvent sub formă de leziuni vineții pe piele
- insuficienţă hepatică
- agravare a unei afecţiuni numită dermatomiozită (descrisă ca o erupţie pe piele însoţită de slăbiciune musculară)
- creştere în greutate (pentru majoritatea pacienților, creşterea în greutate a fost mică)

Unele reacţii adverse observate la Humira nu au fost însoţite de simptome şi pot fi detectate numai prin teste de laborator. Acestea includ:

Foarte frecvente (pot să apară la mai mult de 1 persoană din 10)

- scăderea numărului de celule albe în sânge;
- scăderea numărului de celule roşii în sânge;
- creşterea grăsimilor în sânge;
- creşterea enzimelor hepatice.

Frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 10)

- creşterea numărului de celule albe în sânge;
- scăderea numărului de trombocite în sânge;
- creşterea acidului uric în sânge;
- valori modificate ale sodiului în sânge;
- scăderea valorii calciului în sânge;
- scăderea valorii fosforului în sânge;
- creşterea zahărului în sânge;
- creşterea valorilor lactat dehidrogenazei în sânge;
- prezenţa autoanticorpilor în sânge;
- scăderea valorii potasiului în sânge.

Mai puțin frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 100)

- creşterea valorilor bilirubinei în sânge (test de sânge pentru ficat).

Rare (pot să apară la până la 1 persoană din 1000)

- scăderea numărului de celule albe, celule roşii şi de trombocite în sânge;

Raportarea reacţiilor adverse
Dacă copilul dumneavoastră manifestă orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în Anexa V. Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

5. Cum se păstrează Humira

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

A nu se utiliza acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă/blister/cutie după EXP.

A se păstra la frigider (2°C–8°C). A nu se congela.

A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

Ce conţine Humira

Substanţa activă este adalimumab.
Celelalte componente sunt manitol, acid citric monohidrat, citrat de sodiu, dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, hidrogenofosfat de disodiu dihidrat, clorură de sodiu, polisorbat 80, hidroxid de sodiu şi apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Humira şi conţinutul ambalajului

Humira 40 mg soluţie injectabilă în flacon este disponibil sub forma unei soluţii sterile de adalimumab 40 mg dizolvat în 0,8 ml.

Flaconul de Humira este un flacon din sticlă care conţine o soluţie de adalimumab. Fiecare ambalaj conţine 2 cutii, fiecare conţinând 1 flacon, 1 seringă goală sterilă, 1 ac, 1 adaptor pentru flacon şi 2 tampoane cu alcool.

Humira poate fi disponibil sub formă de flacon, seringă preumplută şi/sau de pen preumplut.

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

Fabricantul

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

Pentru orice informaţii despre acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţii locali ai deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: http://www.ema.europa.eu.

Pentru a asculta sau pentru a solicita o copie a acestui prospect în <alfabetul Braille>, <printat cu font mai mare> sau <în varianta audio>, vă rugăm contactați reprezentantul local al Deținătorului autorizației de punere pe piață.

Prospect: Informaţii pentru pacient

Humira 40 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută
adalimumab

Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament deoarece acesta conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.
- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
- Medicul dumneavoastră vă va da de asemenea un **Card de avertizare al Pacientului** care conţine informaţii importante privind siguranţa, informaţii pe care trebuie să le cunoaşteţi înainte de a utiliza Humira şi în timpul tratamentului cu Humira. Păstraţi asupra dumneavoastră acest **Card de avertizare al pacientului**.
- Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală cu ale dumneavoastră.
- Dacă aveţi orice reacţie adversă spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului. Aceasta include orice posibilă reacţie adversă nemenţionată în acest prospect (vezi pct. 4).

Ce găsiţi în acest prospect:

1. Ce este Humira şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Humira
3. Cum să utilizaţi Humira
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează Humira
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

1. Ce este Humira şi pentru ce se utilizează

Humira conține substanța activă adalimumab.

Humira este utilizat pentru a trata bolile inflamatorii descrise mai jos:
- Poliartrita reumatoidă,
- Artrita juvenilă idiopatică forma poliarticulară,
- Artrita asociată entezitei,
- Spondilita anchilozantă,
- Spondiloartrita axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante,
- Artrita psoriazică,
- Psoriazisul,
- Hidradenita supurativă,
- Boala Crohn,
- Colita ulcerativă și
- Uveita non-infecţioasă

Substanța activă din Humira, adalimumab, este un anticorp monoclonal uman. Anticorpii monoclonali sunt proteine care se leagă de o țintă specifică.

Ţinta adalimumab este o proteină denumită factor de necroză tumorală (TNFα), care este implicată în sistemul imun (de apărare) și este prezentă în concentraţii mari în bolile inflamatorii enumerate mai sus. Prin legarea de la TNFα, Humira scade procesul inflamator din cadrul acestor boli.

Poliartrită reumatoidă

Poliartrita reumatoidă este o boală inflamatorie a articulaţiilor.

Humira se utilizează pentru tratamentul poliartritei reumatoide la adult. Dacă suferiţi de poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, este posibil să vi se administreze întâi alte medicamente

care modifică evoluţia bolii, cum este metotrexat. Dacă nu răspundeţi suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Humira în vederea tratării poliartritei dumneavoastră reumatoide.

Humira poate fi de asemenea folosit pentru a trata poliartrita reumatoidă activă severă şi progresivă fără să se fi administrat anterior tratament cu metotrexat.

S-a arătat că tratamentul cu Humira încetineşte leziunile cartilajului şi ale osului de la nivelul articulaţiilor afectate de boală şi îmbunătăţeşte activitatea fizică.

De obicei, Humira se administrează împreună cu metotrexat. Dacă medicul dumneavoastră stabileşte că metotrexat nu este adecvat, Humira poate fi administrat singur.

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară şi artrita asociată entezitei

Artrita juvenilă idiopatică forma poliarticulară şi artrita asociată entezitei sunt boli inflamatorii.

Humira se utilizează pentru tratamentul artritei juvenile idiopatice forma poliarticulară la copii şi adolescenţi cu vârsta între 2 şi 17 ani şi la copii şi adolescenţi cu artrită asociată entezitei cu vârsta între 6 şi 17 ani. Este posibil să vi se administreze întâi alte medicamente care modifică evoluţia bolii, cum este metotrexat. Dacă nu răspundeţi suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Humira în vederea tratării artritei dumneavoastră reumatoide idiopatice juvenile forma poliarticulară sau artritei asociate entezitei.

Spondilită anchilozantă şi spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante

Spondilita anchilozantă şi spondiloartrita axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante sunt afecţiuni inflamatorii ale coloanei vertebrale.

Humira se utilizează pentru tratamentul spondilitei anchilozante şi a spondiloartritei axiale fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante la adulţi. În cazul în care aveţi spondilită anchilozantă sau spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante, vi se vor administra iniţial alte medicamente. Dacă nu răspundeţi bine la aceste medicamente, vi se va administra Humira pentru a reduce semnele şi simptomele acestei boli.

Artrită psoriazică

Artrita psoriazică este o inflamaţie a articulaţiilor asociată psoriazisului.

Humira se utilizează pentru tratamentul artritei psoriazice la adulţi. S-a demonstrat că Humira încetineşte deteriorarea cartilajului şi a osului din articulaţii determinată de boală şi îmbunătăţeşte activitatea fizică.

Psoriazis în plăci la adulţi şi copii

Psoriazisul în plăci este o afecţiune a pielii care determină zone de piele roşii, cu coji, cu cruste acoperite cu solzi argintii. Psoriazisul în plăci poate afecta de asemenea unghiile, făcându-le să se sfărâme, să devină îngroşate şi să se desfacă de pe patul unghiei, ceea ce poate fi dureros. Psoriazisul este considerat a fi cauzat de o problemă a sistemului imunitar al organismului, care duce la o producţie crescută de celule ale pielii.

Humira se utilizează pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulţi. Humira este utilizat de asemenea pentru tratamentul psoriazisului în plăci sever la copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 4 şi 17 ani la care tratamentul topic şi fototerapiile fie nu au avut rezultate foarte bune fie acestea nu sunt recomandate.

Hidradenită supurativă la adulţi şi adolescenţi

Hidradenita supurativă (uneori numită acnee inversă) este o afecţiune inflamatorie cronică şi adesea dureroasă a pielii. Simptomele pot include noduli (proeminenţe tari) şi abcese (furuncule) din care poate să curgă puroi. Aceata afectează mai frecvent anumite zone ale pielii, cum ar fi sub sâni, axile, coapse, zona inghinală şi fese. Cicatrizarea poate să apară în zonele afectate.

Humira se utilizează pentru tratamentul hidradenitei supurative la adulţi şi adolescenţi de la vârsta de 12 ani. Humira poate reduce numărul de noduli şi abcese pe care le aveţi şi durerea care se asociază adesea bolii. Este posibil să primiţi iniţial alte medicamente. Dacă nu răspundeţi suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Humira.

Boală Crohn la adulţi şi copii

Boala Crohn este o afecţiune inflamatorie a tractului digestiv.

Humira se utilizează pentru tratamentul bolii Crohn la adulţi şi la copii şi adolescenţi cu vârsta între 6 şi 17 ani. Dacă aveţi boala Crohn, vi se vor administra iniţial alte medicamente. Dacă nu răspundeţi bine la aceste medicamente, vi se va administra Humira pentru a reduce semnele şi simptomele bolii Crohn.

Colită ulcerativă la adulţi şi copii

Colita ulcerativă este o afecţiune inflamatorie a intestinului.

Humira se utilizează pentru tratamentul colitei ulcerative, forma moderată până la severă, la adulţi şi la copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 6 şi 17 ani. În cazul în care aveţi colită ulcerativă, vi se vor administra iniţial alte medicamente. Dacă nu răspundeţi bine la aceste medicamente, vi se va administra Humira pentru a reduce semnele şi simptomele acestei boli.

Uveită non-infecţioasă la adulţi şi copii

Uveita non-infecţioasă este o boală inflamatorie care afectează anumite părţi ale ochiului.

Humira se utilizează pentru tratamentul
- Uveitei non-infecţioase cu inflamaţie care afectează partea din spate a ochiului la adulţi
- Uveitei cronice non-infecţioase cu inflamaţie care afectează partea din faţă a ochiului la copii cu vârsta de la 2 ani

Această inflamaţie poate să determine o scădere a vederii şi/sau prezenţa flocoanelor în ochi (puncte negre sau linii subţiri care se mişcă peste câmpul vizual). Humira acţionează prin reducerea acestei inflamaţii.

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Humira

Nu utilizaţi Humira

- Dacă sunteţi alergic la adalimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale medicamentului (enumerate la pct. 6).

- Dacă aveţi o infecţie severă, inclusiv tuberculoză activă (vezi "Atenţionări şi precauţii"). Este important să-i spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveţi simptome ale unei infecţii, de exemplu febră, plăgi, senzaţie de oboseală, probleme dentare.

- Dacă aveţi insuficienţă cardiacă moderată sau severă. Este important să-i comunicaţi medicului dacă aţi suferit sau suferiţi de o afecţiune cardiacă gravă (vezi "Atenţionări şi precauţii").

Atenţionări şi precauţii

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să utilizaţi Humira

- În cazul în care prezentaţi reacţii alergice simptomatice precum presiune toracică, respiraţie şuierătoare, ameţeli, edeme sau erupţii cutanate întrerupeţi injecţiile cu Humira şi adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră deoarece, în cazuri rare, aceste reacţii pot pune viaţa în pericol.

- Dacă aveţi o infecţie, inclusiv o infecţie de lungă durată sau una localizată (de exemplu, o ulceraţie a membrului inferior) spuneţi medicului dumneavoastră înainte de a începe să luaţi Humira. Dacă nu sunteţi sigur, contactaţi-l pe medicul dumneavoastră.

- Puteţi face mai uşor infecţii în timpul tratamentului cu Humira. Dacă funcţia plămânilor dumneavoastră este afectată, acest risc creşte. Aceste infecţii pot fi severe, inclusiv tuberculoză, infecţii determinate de virusuri, ciuperci, paraziţi sau bacterii sau infecţii oportuniste şi sepsis care, în rare cazuri, vă pot pune viaţa în pericol. Este important să-i spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveţi simptome precum febră, plăgi, senzaţie de oboseală, probleme dentare. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu Humira.

- Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienţii trataţi cu Humira, medicul dumneavoastră vă va examina, în ceea ce priveşte semnele şi simptomele de tuberculoză înainte de iniţierea tratamentului cu Humira. Aceasta va include o evaluare medicală amănunţită, inclusiv un istoric medical şi teste adecvate (de exemplu: o radiografie toracică şi un test la tuberculină). Efectuarea şi rezultatele acestor teste trebuie înregistrate pe Cardul dumneavoastră de avertizare. Este foarte important să-i spuneţi medicului dumneavoastră dacă aţi avut vreodată tuberculoză sau dacă aţi fost în contact direct cu cineva care a avut tuberculoză. Tuberculoza se poate dezvolta în timpul tratamentului, chiar dacă aţi urmat un tratament preventiv pentru tuberculoză. Dacă pe parcursul tratamentului sau după încheierea acestuia, apar simptome de tuberculoză (tuse persistentă, pierdere în greutate, apatie, febră uşoară), sau orice alte infecţii, comunicaţi acest lucru imediat medicului dumneavoastră.

- Spuneţi medicului dumneavoastră dacă locuiţi sau călătoriţi în zone endemice pentru infecţiile cu ciuperci, cum sunt histoplasmoza, coccidioidoza sau blastomicoza.

- Spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveţi antecedente de infecţii recidivante sau alte afecţiuni care cresc riscul de infecţii.

- Spuneţi medicului dumneavoastră dacă sunteţi purtător al virusului hepatitei B (VHB), dacă aveţi hepatită B activă sau credeţi că aveţi un risc crescut să dobândiţi VHB. Medicul dumneavoastră trebuie să vă efectueze teste pentru HBV. Humira poate cauza reactivarea VHB la pacienţii purtători ai acestui virus. Rar, în unele cazuri, în special dacă luaţi alte medicamente care scad sistemul imun, reactivarea VHB poate ameninţa viaţa.

- Dacă aveţi mai mult de 65 ani şi utilizaţi Humira puteţi fi mai susceptibil la infecţii. Dumneavoastră şi medicul dumneavoastră trebuie să acordaţi atenţie deosebită semnelor de infecţie în timpul tratamentului cu Humira. Este important să spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveţi simptome de infecţie cum sunt: febră, răni, oboseală sau probleme dentare.

- Dacă sunteţi programat să efectuaţi intervenţii chirurgicale sau dentare informaţi medicul dumneavoastră că sunteţi sub tratament cu Humira. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu Humira.

- Dacă aveţi sau dezvoltaţi o boală demielinizantă cum este scleroza multiplă, medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fiţi tratat cu Humira sau să continuaţi să fiţi trataţi cu

Humira. Spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă aveţi simptome cum sunt modificări ale vederii dumneavoastră, slăbiciune la nivelul braţelor sau picioarelor sau amorţeli sau furnicături în orice parte a corpului.

- Anumite vaccinuri pot determina infecţii şi nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Humira. Vă rugăm să spuneţi medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra orice vaccin. Anterior începerii tratamentului cu Humira, se recomandă ca pacienţii copii, dacă este posibil, să fie vaccinaţi la zi, în concordanţă cu ultimele recomandări privind imunizarea. Dacă aţi utilizat Humira pe perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecţii timp de cel puţin 5 luni de la ultima doză de adalimumab pe care aţi utilizat-o în timpul sarcinii. Este important să spuneţi medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătăţii că aţi utilizat Humira în timpul sarcinii, astfel ei pot decide când ar trebui să primească copilul dumneavoastră un vaccin.

- Dacă aveţi insuficienţă cardiacă uşoară şi sunteţi tratat cu Humira, evoluţia insuficienţei cardiace trebuie monitorizată îndeaproape de către medicul dumneavoastră. Este important să-i comunicaţi medicului dacă aţi suferit sau suferiţi de o afecţiune cardiacă gravă. Dacă prezentaţi simptome noi sau agravante de insuficienţă cardiacă (de exemplu dificultăţi în respiraţie sau umflarea picioarelor), adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă puteţi utiliza Humira.

- La unii pacienţi, organismul poate să nu mai producă suficiente celule sanguine care ajută organismul dumneavoastră în lupta contra infecţiilor sau vă ajută în oprirea sângerărilor. Dacă apar febră persistentă, vânătăi sau sângeraţi foarte uşor sau sunteţi foarte palid, anunţaţi medicul imediat. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului.

- Există foarte rare cazuri de anumite forme de cancer la copii şi adulţi trataţi cu Humira sau cu alţi blocanţi ai TNF. Persoanele cu poliartrită reumatoidă mai severă care au avut afecţiunea timp îndelungat, au un risc mai mare decât media în dezvoltarea limfomului (un cancer care afectează sistemul limfatic) şi a leucemiei (un cancer care afectează sângele şi măduva osoasă). Dacă utilizaţi Humira poate să crească riscul apariţiei limfomului, leucemiei, sau a altor tipuri de cancer. Rareori, la pacienţii care utilizează Humira, s-a observat un tip specific de limfom. Unii dintre aceşti pacienţi erau trataţi de asemenea cu azatioprină sau 6-mercaptopurină. Spuneţi medicului dumneavoastră dacă utilizaţi azatioprină sau 6-mercaptopurină concomitent cu Humira. În plus, au fost observate cazuri de cancere cutanate de tip non-melanom la pacienţii care utilizează Humira. Spuneţi medicului dumneavoastră dacă vă apar noi leziuni ale pielii sau dacă apar modificări ale leziunilor existente în timpul tratamentului sau după.

- Au fost raportate cazuri de cancer, altele decât limfom, la pacienţii cu un anumit tip de afecţiune pulmonară numită Boală Pulmonară Obstructivă Cronică (BPOC) trataţi cu un alt blocant de TNF. Dacă aveţi BPOC, sau sunteţi un mare fumător, trebuie să discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu blocanţi de TNF este adecvat pentru dumneavoastră.

- În cazuri rare, tratamentul cu Humira poate să determine un sindrom asemănător lupusului. Adresaţi-vă medicului dumneavoastră dacă apar simptome cum sunt erupţie cutanată persistentă inexplicabilă, febră, dureri articulare sau oboseală.

Copii şi adolescenţi

- Vaccinări: dacă este posibil, copilul dumneavoastră trebuie să fie la zi cu toate vaccinările înainte să utilizeze Humira.

- Nu administraţi Humira la copiii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară care au vârsta sub 2 ani.

Humira împreună cu alte medicamente

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alt medicament.

Humira se poate utiliza împreună cu metotrexat sau cu alte medicamente anti-reumatice modificatoare de boală (sulfasalazină, hidroxiclorochină, leflunomidă şi preparate injectabile pe bază de aur), steroizi sau medicamente pentru durere inclusiv medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Nu trebuie să luaţi Humira împreună cu medicamente care conţin substanţe active anakinra sau abatacept din cauza riscului crescut de infecţii grave. Dacă aveţi întrebări, vă rugăm discutaţi cu medicul dumneavoastră.

Sarcină şi alăptare

- Trebuie să luați în considerare utilizarea măsurilor de contracepție corespunzătoare pentru prevenirea sarcinii și să continuați să le utilizați pe o perioadă de minim 5 luni după ultimul tratament cu Humira.
- Dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să aveți un copil, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări privind administrarea acestui medicament.
- Humira poate fi utilizat în timpul unei sarcini numai dacă este necesar.
- În conformitate cu un studiu privind sarcina, nu a existat un risc mai mare de malformații congenitale atunci când mama a primit Humira în timpul sarcinii, comparativ cu mamele cu aceeași boală care nu au primit Humira.
- Humira poate fi utilizat în timpul alăptării.
- Dacă aţi utilizat Humira în perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecţie.
- Înainte să primească copilul dumneavoastră orice vaccin, este important să spuneţi medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătăţii despre utilizarea Humira în timpul sarcinii dumneavoastră (pentru mai multe informaţii referitoare la vaccinuri, consultați capitolul ”Atenționări și precauții”).

Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor

Humira poate influenţa în mică măsură capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule, biciclete, sau de a folosi utilaje. După administrarea de Humira poate să apară senzaţia că se învârte casa şi tulburări de vedere.

Humira conține sodiu

Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per doza de 0,8 ml, în principal “fără sodiu”.

3. Cum să utilizaţi Humira

Luați întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Dacă nu sunteţi sigur, întrebaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul. Medicul dumneavoastră poate să prescrie Humira cu o altă concentrație dacă aveți nevoie de o doză diferită.

<u>Adulţi cu poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică, spondilită anchilozantă sau spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante</u>

Humira se injectează sub piele (utilizare subcutanată). Doza obişnuită pentru adulţi cu poliartrită reumatoidă, spondilită anchilozantă spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante şi pentru pacienţii cu artrită psoriazică este de 40 mg adalimumab, administrată din două în două săptămâni, sub forma unei doze unice.

Pentru poliartrita reumatoidă, tratamentul cu metotrexat se continuă în perioada în care utilizaţi Humira. Dacă medicul dumneavoastră stabileşte că metotrexatul nu este adecvat, Humira poate fi utilizat şi singur.

Dacă aveţi poliartrită reumatoidă şi nu vi se administrează metotrexat concomitent cu Humira, medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze 40 mg de adalimumab săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Copii, adolescenţi şi adulţi cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară

Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea de 10 kg până la mai puțin de 30 kg

Doza de Humira recomandată este 20 mg la două săptămâni.

Copii,adolescenți și adulți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza de Humira recomandată este 40 mg la două săptămâni.

Copii, adolescenţi şi adulţi cu artrită asociată entezitei

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 15 kg până la mai puțin de 30 kg

Doza de Humira recomandată este 20 mg la două săptămâni.

Copii, adolescenți și adulți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza de Humira recomandată este 40 mg la două săptămâni.

Adulţi cu psoriazis

La adulţi doza recomandată pentru tratamentul psoriazisului, este o doză iniţială de 80 mg (sub formă de două injecţii a 40 mg într-o zi) urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg administrată o dată la două săptămâni. Trebuie să continuaţi injecţiile cu Humira cât timp vă recomandă medicul dumneavoastră. În funcţie de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră poate să doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Copii şi adolescenţi cu psoriazis în plăci

Copii și adolescenți cu vârsta de la 4 la 17 ani cu greutatea de 15 kg până la mai puțin de 30 kg

Doza de Humira recomandată este o doză inițială de 20 mg, urmată de 20 mg după o sătămână. Ulterior, doza uzuală este de 20 mg la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 4 la 17 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza de Humira recomandată este o doză inițială de 40 mg, urmată de 40 mg după o sătămână. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.

Adulţi cu hidradenită supurativă

Doza obișnuită pentru hidradenita supurativă este o doză inițială de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții pe zi, timp de două zile consecutive), urmată de o doză de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-ozi) după două săptămâni. După alte două săptămâni, se continuă cu o doză de 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni, conform recomandărilor medicului dumneavoastră. Se recomandă să spălaţi zilnic cu un antiseptic zonele afectate.

Hidradenită supurativă la adolescenţi de la vârsta de 12 până la 17 ani, cu greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza recomandată de Humira este o doză inițială de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi), urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg la fiecare două săptămâni. Dacă nu răspundeți corespunzător la Humira 40 mg la două săptămâni, medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Se recomandă să spălaţi zilnic cu un antiseptic zonele afectate.

Adulţi cu boală Crohn

Doza iniţială obişnuită pentru boala Crohn este de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi), urmată apoi de 40 mg la două săptămâni, două săptămâni mai târziu. Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză iniţială de 160 mg (sub formă de patru injecţii a 40 mg într-o zi sau două injecţii a 40 mg pe zi, timp de două zile consecutiv), urmată de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi), două săptămâni mai târziu şi apoi 40 mg la două săptămâni. În funcţie de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră poate creşte doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Copii şi adolescenţi cu boală Crohn

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 la 17 ani cu greutatea mai mică de 40 kg

Doza uzuală este de 40 mg iniţial, urmată de 20 mg după două săptămâni. Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul copilului dumneavoastră va prescrie o doză iniţială de 80 mg (sub formă de două injecţii a 40 mg într-o zi) urmată de 40 mg după două săptămâni.

Ulterior, doza uzuală este de 20 mg la două săptămâni. În funcţie de răspunsul copilului dumneavoastră la tratament, medicul copilului dumneavoastră poate creşte frecvenţa dozei la 20 mg în fiecare săptămână.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 la 17 ani cu greutatea de 40 kg sau mai mult

Doza uzuală iniţială este de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi),urmată de 40 mg două săptămâni mai târziu. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid, medicul copilului dumneavoastră poate prescrie o doză iniţială de 160 mg (sub formă de patru injecţii a 40 mg într-o zi sau două injecţii a 40 mg pe zi, timp de două zile consecutiv), urmată de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu.

Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni. În funcţie de răspunsul copilului dumneavoastră la tratament, medicul copilului dumneavoastră poate creşte doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Adulţi cu colită ulcerativă

La pacienţii adulţi cu colită ulcerativă doza obişnuită de Humira este 160 mg (sub formă de patru injecţii a 40 mg într-o zi sau de două injecţii a 40 mg pe zi, două zile consecutiv) în Săptămâna 0 şi 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) în Săptămâna 2 şi după aceea 40 mg la două săptămâni. În funcţie de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră poate creşte doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Copii şi adolescenţi cu colită ulcerativă

Copii şi adolescenţi cu vârsta de la 6 ani cu greutatea mai mică de 40 kg

Doza uzuală iniţială de Humira este de 80 mg (sub formă de două injecţii a 40 mg într-o zi), urmată de 40 mg (sub formă de o injecţie a 40 mg) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.

Pacienţii care împlinesc vârsta de 18 ani în timp ce li se administrează doza de 40 mg la două săptămâni, trebuie să continue cu doza prescrisă.

Copii şi adolescenţi cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 40 kg sau mai mult

Doza uzuală iniţială de Humira este de 160 mg (sub formă de patru injecţii a 40 mg într-o zi sau de două injecţii a 40 mg pe zi timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (sub formă de două injecţii a 40 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 80 mg la două săptămâni.

Pacienţii care împlinesc vârsta de 18 ani în timp ce li se administrează doza de 80 mg la două săptămâni trebuie să continue cu doza prescrisă.

Adulţi cu uveită non-infecţioasă

Doza uzuală pentru adulţii cu uveită non-infecţioasă este o doză iniţială de 80 mg (sub formă de două injecţii într-o zi), urmată de 40 mg administrată o dată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza iniţială. Trebuie să continuaţi să utilizaţi Humira atâta timp cât medicul dumneavoastră v-a recomandat.

La pacienţii cu uveită non-infecţioasă, în timpul utilizării Humira, se poate continua tratamentul cu corticosteroizi sau cu alte medicamente care influenţează sistemul imunitar. Humira poate fi de asemenea administrat în monoterapie.

Copii şi adolescenţi cu uveită cronică non-infecţioasă cu vârsta de la 2 ani

Copii şi adolescenţi cu vârsta de la 2 ani cu greutatea de mai mică de 30 kg

Doza uzuală de Humira este de 20 mg la două săptămâni administrată asociat cu metotrexat.

Medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză iniţială de 40 mg care se poate administra cu o săptămână înainte să începeţi doza uzuală.

Copii şi adolescenţi cu vârsta de la 2 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza uzuală de Humira este de 40 mg la două săptămâni admnistrată asociat cu metotrexat.

Medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză iniţială de 80 mg care se poate administra cu o săptămână înainte să începeţi doza uzuală.

Mod şi cale de administrare

Humira se administrează prin injectare sub piele (prin injectare subcutanată).

Instrucţiuni de pregătire şi administrare a unei injecţii cu Humira

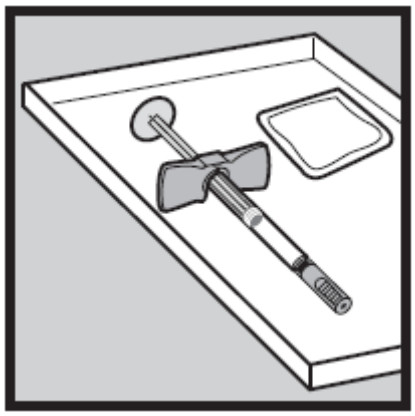
Următoarele instrucţiuni vă explică modul în care trebuie injectată Humira. Vă rugăm să citiţi cu atenţie instrucţiunile şi să le urmaţi pas cu pas. Medicul dumneavoastră sau asistentul/asistenta vă va învăţa tehnica auto-administrării. Nu încercaţi să vă autoadministraţi injecţia până când nu sunteţi sigur că înţelegeţi cum trebuie pregătită şi realizată injecţia. După o pregătire corespunzătoare, injecţia

poate fi autoadministrată sau administrată de o altă persoană, de exemplu un membru al familiei sau un prieten.

Această injecţie nu trebuie amestecată în aceeaşi seringă sau fiolă cu nici un alt medicament.

1) Pregătirea

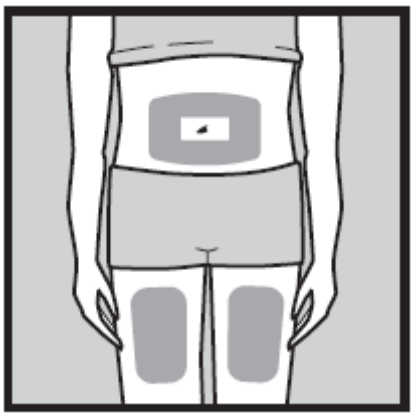
- Spălaţi-vă bine pe mâini.
- Pregătiţi următoarele articole pe o suprafaţă curată.
    - O seringă preumplută Humira pentru injecţie
    - Un tampon cu alcool



- Uitaţi-vă la data de expirare de pe seringă. Nu utilizaţi produsul după luna şi anul indicate.

2) Alegerea şi pregătirea locului pentru injecţie

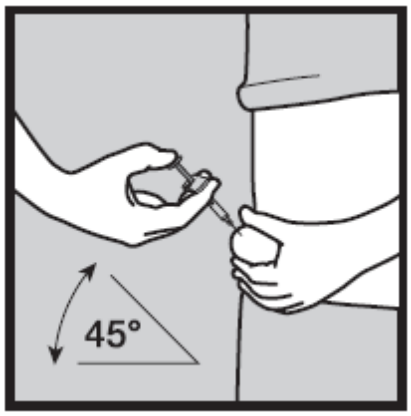
- Alegeţi un loc pe coapsă sau pe abdomen.



- Fiecare nouă injecţie trebuie efectuată la cel puţin 3 cm distanţă de locul ultimei injecţii.
    - Nu injectaţi într-o zonă în care pielea este înroşită, prezintă echimoză, sau este tare. Aceste lucruri pot fi semne de infecţie.
    - Ştergeţi locul pentru injecţie cu tamponul cu alcool furnizat în pachet, efectuând mişcare circulară.
    - Nu atingeţi din nou zona respectivă înainte de injectare.

3) Injectarea Humira

- NU agitaţi seringa.
- Îndepărtaţi capacul acului de seringă, având grijă să nu atingeţi acul şi să nu-l lăsaţi să atingă nici o suprafaţă.
- Cu o mână, apucaţi uşor zona de piele curăţată şi ţineţi ferm.



- Cu cealaltă mână, ţineţi seringa în unghi de 45 de grade faţă de piele, cu partea cu orificiul în sus.
- Cu o mişcare rapidă şi scurtă, împingeţi acul complet în piele.
- Eliberaţi pielea ţinută cu cealaltă mână.
- Apăsaţi pe piston pentru a injecta soluţia – golirea seringii poate lua între 2 şi 5 secunde.
- Atunci când seringa este goală, scoateţi acul din piele, având grijă să-l menţineţi în acelaşi unghi sub care l-aţi introdus.
- Cu ajutorul degetului mare sau a unei bucăţi de tifon, aplicaţi presiune pe locul injecţiei timp de 10 secunde. Se poate produce o uşoară sângerare. Nu masaţi locul injecţiei. Folosiţi un plasture dacă doriţi.

4) Aruncarea materialelor

- Seringa de Humira nu trebuie NICIODATĂ refolosită. Nu reacoperiţi NICIODATĂ acul.
- După ce aţi injectat Humira, aruncaţi imediat seringa folosită într-un container special, după cum v-a arătat medicul dumneavoastră, asistentul sau farmacistul.
- Nu lăsaţi acest container la vederea şi îndemâna copiilor.

Instrucţiuni de pregătire şi administrare a unei injecţii cu Humira

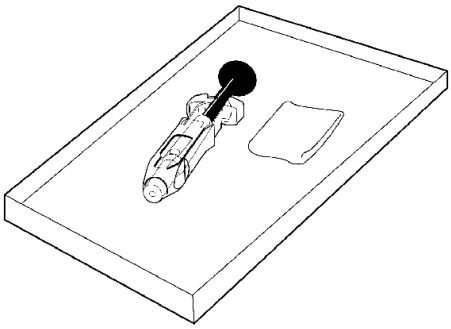
Următoarele instrucţiuni vă explică modul în care trebuie injectată Humira. Vă rugăm să citiţi cu atenţie instrucţiunile şi să le urmaţi pas cu pas. Medicul dumneavoastră sau asistentul/asistenta vă va învăţa tehnica autoadministrării. Nu încercaţi să vă autoadministraţi injecţia până când nu sunteţi sigur că înţelegeţi cum trebuie pregătită şi realizată injecţia. După o pregătire corespunzătoare, injecţia poate fi autoadministrată sau administrată de o altă persoană, de exemplu un membru al familiei sau un prieten.

Această injecţie nu trebuie amestecată în aceeaşi seringă sau fiolă cu nici un alt medicament.

1) Pregătirea

Spălaţi-vă bine pe mâini.
Pregătiţi următoarele articole pe o suprafaţă curată.

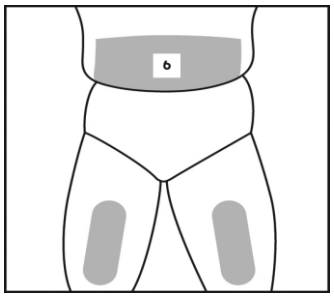
- O seringă preumplută Humira pentru injecţie
- Un tampon cu alcool



Uitaţi-vă la data de expirare de pe seringă. Nu utilizaţi produsul după luna şi anul indicate.

2) Alegerea şi pregătirea locului pentru injecţie

Alegeţi un loc pe coapsă sau pe abdomen.



Fiecare nouă injecţie trebuie efectuată la cel puţin 3 cm distanţă de locul ultimei injecţii.

- Nu injectaţi într-o zonă în care pielea este înroşită, prezintă echimoză, sau este tare. Aceste lucruri pot fi semne de infecţie.
- Ştergeţi locul pentru injecţie cu tamponul cu alcool furnizat în pachet, efectuând mişcare circulară.
- Nu atingeţi din nou zona respectivă înainte de injectare.

3) Injectarea Humira

- NU agitaţi seringa.
- Îndepărtaţi capacul acului de seringă, având grijă să nu atingeţi acul şi să nu-l lăsaţi să atingă nici o suprafaţă.
- Cu o mână, apucaţi uşor zona de piele curăţată şi ţineţi ferm.

- Cu cealaltă mână, ţineţi seringa în unghi de 45 de grade faţă de piele, cu partea cu orificiul în sus.
- Cu o mişcare rapidă şi scurtă, împingeţi acul complet în piele.
- Eliberaţi pielea ţinută cu cealaltă mână.

- Apăsaţi pe piston pentru a injecta soluţia – golirea seringii poate lua între 2 şi 5 secunde.
- Atunci când seringa este goală, scoateţi acul din piele, având grijă să-l menţineţi în acelaşi unghi sub care l-aţi introdus.
- Cu ajutorul degetului mare sau a unei bucăţi de tifon, aplicaţi presiune pe locul injecţiei timp de 10 secunde. Se poate produce o uşoară sângerare. Nu masaţi locul injecţiei. Folosiţi un plasture dacă doriţi.

4) Aruncarea materialelor

- Seringa de Humira nu trebuie NICIODATĂ refolosită. Nu reacoperiţi NICIODATĂ acul.
- După ce aţi injectat Humira, aruncaţi imediat seringa folosită într-un container special, după cum v-a arătat medicul dumneavoastră, asistentul sau farmacistul.

Nu lăsaţi acest container la vederea şi îndemâna copiilor.

Dacă utilizaţi mai mult decât trebuie din Humira

Dacă vă administraţi accidental Humira mai des decât v-a indicat medicul dumneavoastră sau farmacistul, anunţaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul şi spuneţi acestuia/acesteia că aţi utilizat mai mult Humira. Purtaţi mereu la dumneavoastră ambalajul exterior de carton, chiar dacă este gol.

Dacă uitaţi să utilizaţi Humira

Dacă uitaţi să vă faceţi o injecţie, trebuie să vă administraţi următoarea doză de Humira imediat ce vă aduceţi aminte. Apoi administraţi-vă următoarea doză în ziua programată iniţial, ca şi cum nu aţi fi uitat să vă administraţi o doză.

Dacă opriţi utilizarea Humira

Decizia de a opri utilizarea Humira trebuie să se discute cu medicul dumneavoastră. Simptomele dumneavoastră pot să revină după întrerupere.

Dacă aveţi alte întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, întrebaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul.

4. Reacţii adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacţiilor adverse sunt uşoare sau moderate. Totuşi, unele pot fi grave şi pot necesita tratament. Reacţiile adverse pot apărea până la cel puţin 4 luni după ultima injecţie de Humira.

Adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre următoarele manifestări
- erupţie gravă, urticarie sau alte semne de reacţie alergică;
- umflarea feţei, a mâinilor, a picioarelor;
- dificultăţi la respiraţie, la înghiţire;
- dificultate la respiraţie la efort sau în poziţie orizontală sau umflarea picioarelor.

Adresaţi-vă cât mai repede medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre următoarele manifestări
- semne de infecţie cum sunt febră, stare de rău, plăgi, probleme dentare, senzaţie de arsură la urinare;
- senzaţie de slăbiciune sau de oboseală;
- tuse;
- zgomote în urechi;
- amorţeală;
- vedere dublă;

- slăbiciune la nivelul braţelor sau a picioarelor;
- o inflamaţie sau o rană deschisă care nu se vindecă.
- semne şi simptome care sugerează tulburări sanguine cum sunt febră persistentă, vânătăi, sângerări, paloare.

Simptomele descrise mai sus pot fi semne ale reacţiilor adverse enumerate mai jos, care au fost observate la administrarea de Humira

Foarte frecvente (pot să apară la mai mult de 1 persoană din 10)

- reacţii la locul administrării injecţiei (inclusiv durere, inflamaţie, roşeaţă sau mâncărimi la locul injecţiei);
- infecţii ale căilor respiratorii (inclusiv răceală, secreţii nazale, sinuzită, pneumonie);
- dureri de cap;
- dureri abdominale;
- greaţă şi vărsături;
- erupţie cutanată;
- dureri musculare şi osoase.

Frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 10)

- infecţii grave (inclusiv septicemie şi gripă);
- infecţii intestinale (inclusiv gastroenterită);
- infecţii la nivelul pielii (inclusiv celulită şi herpes zoster);
- infecţii ale urechii;
- infecţii ale gurii (inclusiv infecţii dentare şi abces rece);
- infecţii ale tractului genital;
- infecţii ale tractului urinar;
- infecţii micotice;
- infecţii la nivelul articulaţiilor;
- tumori benigne;
- cancer la nivelul pielii;
- reacţii alergice (inclusiv alergii sezoniere);
- deshidratare;
- modificarea dispoziţiei (inclusiv depresie);
- anxietate;
- tulburări ale somnului;
- tulburări senzoriale cum sunt furnicături, înţepături sau amorţeli;
- migrenă;
- compresie a rădăcinii nervoase (inclusiv dureri la nivelul coloanei vertebrale partea inferioară şi dureri de picioare);
- tulburări de vedere;
- inflamaţie a ochilor;
- inflamaţii ale pleoapelor şi umflarea ochilor;
- vertij;
- senzaţie că inima bate repede;
- tensiune arterială mare;
- roşeaţă;
- hematom;
- tuse;
- astm bronşic;
- scurtarea respiraţiei;
- sângerări gastro-intestinale;
- dispepsie (indigestie, balonare, arsuri);
- boală de reflux a acidului gastric;

- sindrom sicca (inclusiv ochi uscaţi şi gură uscată);
- mâncărime;
- erupţie însoţită de mâncărime;
- vânătăi;
- inflamaţii ale pielii (ca de exemplu eczemă);
- rupere a unghiilor de la mâini şi picioare;
- transpiraţii abundente;
- căderea părului;
- apariţia de leziuni noi sau agravare a psoriazisului;
- spasme musculare;
- sânge în urină;
- afecţiuni ale rinichilor;
- dureri de piept;
- edem;
- febră;
- scăderea numărului de trombocite care duce la creşterea riscului de sângerare sau de apariţie a vânătăilor;
- tulburări ale vindecării rănilor.

Mai puţin frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 100)

- infecţii oportuniste (care includ tuberculoză şi alte infecţii care apar atunci când rezistenţa organismului la boli este scăzută);
- infecţii neurologice (inclusiv meningită virală);
- infecţii ale ochilor;
- infecţii bacteriene;
- diverticulită (inflamaţie şi infecţie ale intestinului gros);
- cancer;
- cancer care afectează sistemul limfatic;
- melanom;
- tulburări ale sistemului imunitar care ar putea afecta plămânii, pielea şi ganglionii limfatici (cel mai frecvent se prezintă ca sarcoidoză);
- vasculită (inflamarea vaselor de sânge);
- tremor;
- neuropatie;
- accident vascular cerebral;
- pierderea auzului, zgomote în urechi;
- senzaţie că bătăile inimii sunt neregulate, ca de exemplu lipsa unei bătăi;
- tulburări cardiace care pot determina scurtarea respiraţiei sau umflarea gleznelor;
- infarct miocardic;
- dilatare a peretelui unei artere importante, inflamaţie a unei vene şi cheag într-o venă, obstrucţie a unui vas de sânge;
- boli pulmonare care determină scurtarea respiraţiei (inclusiv inflamaţii);
- embolie pulmonară (blocaj al unei artere pulmonare);
- revărsat pleural (acumulare anormală de lichid în spaţiul pleural);
- pancreatită care determină durere puternică abdominală şi de spate;
- dificultate la înghiţire;
- edem al feţei;
- inflamaţii ale vezicii biliare, pietre în vezica biliară;
- ficat gras;
- transpiraţii nocturne;
- răni;
- oboseală musculară neobişnuită;
- lupus eritematos sistemic (inclusiv inflamaţia pielii, inimii, plămânului, articulaţiilor şi a altor organe);

- întreruperea somnului;
- impotenţă;
- inflamaţii.

Rare (pot să apară la până la 1 persoană din 1000)

- leucemie (cancer care afectează sângele şi măduva osoasă);
- reacţii alergice severe însoţite de şoc;
- scleroză multiplă;
- tulburări nervoase (de exemplu inflamaţia nervilor optici şi sindrom Guillain-Barré care poate determina slăbiciune musculară, senzaţii anormale, furnicături la nivelul braţelor şi părţii superioare a corpului);
- oprirea pompării sângelui de către inimă;
- fibroză pulmonară (cicatrizare a plămânului).
- perforaţie intestinală;
- hepatită;
- reactivarea hepatitei B;
- hepatită autoimună (inflamaţie a ficatului cauzată de propriul sistem imunitar);
- vasculită cutanată (inflamaţie a vaselor de sânge de la nivelul pielii);
- sindrom Stevens-Johnson (simptomele iniţiale includ stare de rău, febră, dureri de cap şi erupţie pe piele);
- edem al feţei asociat cu reacţii alergice;
- eritem polimorf (erupţie cutanată inflamatorie);
- sindrom asemănător lupusului;
- angioedem (umflătură localizată a pielii);
- reacție pe piele de tip lichenoid (erupție roșiatică-purpurie pe piele care produce mâncărime)

Cu frecvență necunoscută (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile)

- limfom hepatosplenic cu celule T (o formă rară de cancer al sângelui care de obicei are rezultat letal)
- carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele)
- Sarcom Kaposi, un cancer rar asociat infecției cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi se manifestă cel mai frecvent sub formă de leziuni vineții pe piele.
- insuficienţă hepatică
- agravare a unei afecţiuni numită dermatomiozită (descrisă ca o erupţie pe piele însoţită de slăbiciune musculară)
- creștere în greutate (pentru majoritatea pacienților, creșterea în greutate a fost mică)

Unele reacţii adverse observate la Humira nu au fost însoţite de simptome şi pot fi detectate numai prin teste de laborator. Acestea includ:

Foarte frecvente (pot să apară la mai mult de 1 persoană din 10)

- scăderea numărului de celule albe în sânge;
- scăderea numărului de celule roşii în sânge;
- creştere a valorilor grăsimilor în sânge;
- creştere a valorilor enzimelor ficatului.

Frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 10)

- creşterea numărului de celule albe în sânge;
- scăderea numărului de trombocite în sânge;
- creşterea acidului uric în sânge;
- valori modificate ale sodiului în sânge;

- scăderea valorii calciului în sânge;
- scăderea valorii fosforului în sânge;
- creşterea zahărului în sânge;
- creşterea valorilor lactat dehidrogenazei în sânge;
- prezenţa autoanticorpilor în sânge;
- scăderea valorilor potasiului în sânge.

Mai puțin frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 100)

- valori crescute ale bilirubinei în sânge (test de sânge pentru ficat)

Rare (pot să apară la până la 1 persoană din 1000):

- scăderea numărului de celule albe, celule roşii şi de trombocite în sânge;

Raportarea reacţiilor adverse
Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în Anexa V. Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

5. Cum se păstrează Humira

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

A nu se utiliza acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă/blister/cutie după EXP.

A se păstra la frigider (2°C–8°C). A nu se congela.

A se păstra seringa preumplută în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

Alternative de păstrare:

Când este necesar (de exemplu atunci când călătoriţi), seringa preumplută Humira poate fi păstrată la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă de maximum 14 zile- asiguraţi-vă că este protejată de lumină. Odată scoasă de la frigider pentru a fi păstrată la temperatura camerei, seringa **trebuie să fie utilizată în termen de 14 zile sau aruncată**, chiar dacă a fost pusă din nou la frigider.

Trebuie să notaţi data la care aţi scos prima dată seringa din frigider şi data la care seringa trebuie aruncată.

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

Ce conţine Humira

Substanţa activă este adalimumab.
Celelalte componente sunt manitol, acid citric monohidrat, citrat de sodiu, dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, hidrogenofosfat de disodiu dihidrat, clorură de sodiu, polisorbat 80, hidroxid de sodiu şi apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Humira seringă preumplută şi conţinutul ambalajului

Humira 40 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută este disponibil sub forma unei soluţii sterile de adalimumab 40 mg dizolvat în 0,8 ml.

Seringa preumplută de Humira este o seringă din sticlă care conţine o soluţie de adalimumab.
Fiecare ambalaj conţine 1, 2, 4 sau 6 seringi preumplute pentru utilizarea de către pacient şi 1, 2, 4 sau respectiv 6 tampoane cu alcool. Este posibil să nu fie comercializate toate dimensiunile de ambalaj.

Humira poate fi disponibil sub formă de flacon, de seringă preumplută şi/sau de pen preumplut.

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

Fabricantul

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

Pentru orice informaţii despre acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţii locali ai deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: http://www.ema.europa.eu.

Pentru a asculta sau pentru a solicita o copie a acestui prospect în <alfabetul Braille>, <printat cu font mai mare> sau <în varianta audio>, vă rugăm contactați reprezentantul local al Deținătorului autorizației de punere pe piață.

Prospect: Informaţii pentru pacient

Humira 40 mg soluţie injectabilă în pen preumplut
adalimumab

Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.
- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
- Medicul dumneavoastră vă va da de asemenea un **Card de avertizare al pacientului** care conţine informaţii importante privind siguranţa, informaţii de care aveţi nevoie pentru a fi atenţionaţi înainte de a utiliza Humira şi în timpul tratamentului cu Humira. Păstraţi asupra dumneavoastră acest **Card de avertizare al pacientului**.
- Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală cu ale dumneavoastră.
- Dacă aveţi orice reacţie adversă spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului.Aceasta include orice posibilă reacţie adversă nemenţiontă în acest prospect (vezi pct. 4).

Ce găsiţi în acest prospect:

1. Ce este Humira şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Humira
3. Cum să utilizaţi Humira
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează Humira
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

1. Ce este Humira şi pentru ce se utilizează

Humira conține substanța activă adalimumab.

Humira este utilizat pentru a trata bolile inflamatorii descrise mai jos:
- Poliartrita reumatoidă,
- Artrita juvenilă idiopatică forma poliarticulară,
- Artrita asociată entezitei,
- Spondilita anchilozantă,
- Spondiloartrita axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante,
- Artrita psoriazică,
- Psoriazisul,
- Hidradenita supurativă,
- Boala Crohn,
- Colita ulcerativă şi
- Uveita non-infecţioasă

Substanța activă din Humira, adalimumab, este un anticorp monoclonal uman. Anticorpii monoclonali sunt proteine care se leagă de o țintă specifică.

Ținta adalimumab este o proteină denumită factor de necroză tumorală (TNFα), care este implicată în sistemul imun (de apărare) și este prezentă în concentrații mari în bolile inflamatorii enumerate mai sus. Prin legarea de la TNFα, Humira scade procesul inflamator din cadrul acestor boli.

Poliartrită reumatoidă

Poliartrita reumatoidă este o boală inflamatorie a articulaţiilor.

Humira este indicat în tratamentul poliartritei reumatoide la adulţi. Dacă suferiţi de poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, este posibil să vi se administreze întâi alte medicamente care modifică evoluţia bolii, cum este metotrexat. Dacă nu răspundeţi suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Humira în vederea tratării poliartritei dumneavoastră reumatoide.

Humira poate fi de asemenea folosit pentru a trata poliartrita reumatoidă activă severă şi progresivă fără să se fi administrat anterior tratament cu metotrexat.

S-a arătat că tratamentul cu Humira încetineşte leziunile cartilajului şi ale osului de la nivelul articulaţiilor afectate de boală şi îmbunătăţeşte activitatea fizică.

De obicei, Humira se administrează împreună cu metotrexat. Dacă medicul dumneavoastră stabileşte că metotrexat nu este adecvat, Humira poate fi administrat singur.

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară şi artrită asociată entezitei

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară şi artrita asociată entezitei sunt boli inflamatorii.

Humira este indicat în tratamentul artritei juvenile idiopatice forma poliarticulară la copii şi adolescenţi cu vârsta între 2 şi 17 ani şi artritei asociată entezitei la copii şi adolescenţi cu vârsta între 6 şi 17 ani. Este posibil să vi se administreze întâi alte medicamente care modifică evoluţia bolii, cum este metotrexat. Dacă nu răspundeţi suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Humira în vederea tratării artritei dumneavoastră juvenile idiopatice forma poliarticulară sau artritei asociată entezitei.

Spondilită anchilozantă şi spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante

Spondilita anchilozantă şi spondiloartrita axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante, sunt afecţiuni inflamatorii ale coloanei vertebrale.

Humira este indicat în tratamentul spondilitei anchilozante şi spondiloartritei axiale fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante la adulţi. În cazul în care aveţi spondilită anchilozantă, vi se vor administra iniţial alte medicamente. Dacă nu răspundeţi bine la aceste medicamente, vi se va administra Humira pentru a reduce semnele şi simptomele acestei boli.

Artrită psoriazică

Artrita psoriazică este o inflamaţie a articulaţiilor asociată psoriazisului.

Humira este indicat în tratamentul artritei psoriazice la adulţi. S-a demonstrat că Humira încetineşte deteriorarea cartilajului şi a osului din articulaţii determinată de boală şi îmbunătăţeşte activitatea fizică.

Psoriazis în plăci la adulţi şi copii

Psoriazisul în plăci este o afecţiune a pielii care determină zone de piele roşii, cu coji, cu cruste acoperite cu solzi argintii. Psoriazisul în plăci poate afecta de asemenea unghiile, făcându-le să se sfărâme, să devină îngroşate şi să se desfacă de pe patul unghiei, ceea ce poate fi dureros. Psoriazisul este considerat a fi cauzat de o problemă a sistemului imunitar al organismului, care duce la o producție crescută de celulele ale pielii.

Humira este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulţi. Humira este utilizat de asemenea pentru tratamentul psoriazisului în plăci sever la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 4 și 17 ani la care tratamentul topic şi fototerapiile fie nu au avut rezultate foarte bune fie acestea nu sunt recomandate.

Hidradenită supurativă la adulţi şi adolescenţi

Hidradenita supurativă (uneori numită acnee inversă) este o afecţiune inflamatorie cronică şi adesea dureroasă a pielii. Simptomele pot include noduli (proeminenţe tari) şi abcese (furuncule) din care poate să curgă puroi. Acestea afectează mai frecvent anumite zone ale pielii, cum ar fi sub sâni, axile, coapse, zona inghinală şi fese. Cicatrizarea poate să apară în zonele afectate.

Humira se utilizează pentru tratamentul hidradenitei supurative la adulţi şi adolescenţi de la vârsta de 12 ani. Humira poate reduce numărul de noduli şi abcese pe care le aveţi şi durerea care se asociază adesea bolii. Este posibil să primiţi iniţial alte medicamente. Dacă nu răspundeţi suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Humira.

Boală Crohn la adulţi şi copii

Boala Crohn este o afecţiune inflamatorie a tractului digestiv.

Humira este indicat în tratamentul bolii Crohn la adulţi şi la copii şi adolescenţi cu vârsta între 6 şi 17 ani. Dacă aveţi boala Crohn, vi se vor administra iniţial alte medicamente. Dacă nu răspundeţi bine la aceste medicamente, vi se va administra Humira pentru a reduce semnele şi simptomele bolii Crohn.

Colită ulcerativă la adulţi şi copii

Colita ulcerativă este o afecţiune inflamatorie a intestinului.

Humira este indicat în tratamentul colitei ulcerative, forma moderată până la severă, la adulţi şi la copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 6 şi 17 ani . În cazul în care aveţi colită ulcerativă, vi se vor administra iniţial alte medicamente. Dacă nu răspundeţi bine la aceste medicamente, vi se va administra Humira pentru a reduce semnele şi simptomele acestei boli.

Uveită non-infecţioasă la adulţi şi copii

Uveita non-infecţioasă este o boală inflamatorie care afectează anumite părţi ale ochiului.

Humira se utilizează pentru tratamentul
- Uveitei non-infecţioase cu inflamaţie care afectează partea din spate a ochiului la adulţi
- Uveitei cronice non-infecţioase cu inflamaţie care afectează partea din faţă a ochiului la copii cu vârsta de la 2 ani

Această inflamaţie poate să determine o scădere a vederii şi/sau prezenţa flocoanelor în ochi (puncte negre sau linii subţiri care se mişcă peste câmpul vizual). Humira acţionează prin reducerea acestei inflamaţii.

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Humira

Nu utilizaţi Humira

- Dacă sunteţi alergic (hipersensibil) la adalimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

- Dacă aveţi o infecţie severă, inclusiv tuberculoză activă (vezi "Atenţionări şi precauţii"). Este important să-i spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveţi simptome ale unei infecţii, de exemplu febră, plăgi, senzaţie de oboseală, probleme dentare.

- Dacă aveţi insuficienţă cardiacă moderată sau severă. Este important să-i comunicaţi medicului dacă aţi suferit sau suferiţi de o afecţiune cardiacă gravă (vezi "Atenţionări şi precauţii").

Atenţionări şi precauţii

Spuneţi medicului dumneavoastră înainte să utilizaţi Humira

- În cazul în care prezentaţi reacţii alergice simptomatice, precum presiune toracică, respiraţie şuierătoare, ameţeli, edeme sau erupţii cutanate întrerupeţi injecţiile cu Humira şi adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră deoarece, în cazuri rare, aceste reacţii pot pune viaţa în pericol.

- Dacă aveţi o infecţie, inclusiv o infecţie de lungă durată sau una localizată (de exemplu, o ulceraţie a membrului inferior) spuneţi medicului dumneavoastră înainte de a începe să luaţi Humira. Dacă nu sunteţi sigur, contactaţi-l pe medicul dumneavoastră.

- Puteţi face mai uşor infecţii în timpul tratamentului cu Humira. Dacă funcţia plămânilor dumneavoastră este afectată, acest risc creşte. Aceste infecţii pot fi severe, inclusiv tuberculoză, infecţii determinate de virusuri, ciuperci, paraziţi sau bacterii sau alte infecţii oportuniste şi sepsis care, în rare cazuri, vă pot pune viaţa în pericol. Este important să-i spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveţi simptome precum febră, plăgi, senzaţie de oboseală, probleme dentare. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu Humira.

- Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienţii trataţi cu Humira, medicul dumneavoastră vă va examina, în ceea ce priveşte semnele şi simptomele de tuberculoză înainte de iniţierea tratamentului cu Humira. Aceasta va include o evaluare medicală amănunţită, inclusiv un istoric medical şi teste adecvate (de exemplu o radiografie toracică şi un test la tuberculină). Efectuarea şi rezultatele acestor teste trebuie înregistrate pe Cardul dumneavoastră de avertizare. Este foarte important să-i spuneţi medicului dumneavoastră dacă aţi avut vreodată tuberculoză sau dacă aţi fost în contact direct cu cineva care a avut tuberculoză. Tuberculoza se poate dezvolta în timpul tratamentului, chiar dacă aţi urmat un tratament preventiv pentru tuberculoză. Dacă pe parcursul tratamentului sau după încheierea acestuia, apar simptome de tuberculoză (tuse persistentă, pierdere în greutate, apatie, febră uşoară), sau orice alte infecţii, comunicaţi acest lucru imediat medicului dumneavoastră.

- Spuneţi medicului dumneavoastră dacă locuiţi sau călătoriţi în zone endemice pentru infecţiile cu ciuperci, cum sunt histoplasmoză, coccidioidoză sau blastomicoză.

- Spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveţi antecedente de infecţii recidivante sau alte afecţiuni care cresc riscul de infecţii.

- Spuneţi medicului dumneavoastră dacă sunteţi purtător al virusului hepatitei B (VHB), dacă aveţi hepatită B activă sau credeţi că aveţi un risc crescut să dobândiţi VHB. Medicul dumneavoastră trebuie să vă efectueze teste pentru HVB. Humira poate cauza reactivarea VHB la pacienţii purtători ai acestui virus. Rar, în unele cazuri, în special dacă luaţi alte medicamente care scad sistemul imun, reactivarea VHB poate ameninţa viaţa.

- Dacă aveţi mai mult de 65 ani şi utilizaţi Humira puteţi fi mai susceptibil la infecţii. Dumneavoastră şi medicul dumneavoastră trebuie să acordaţi atenţie deosebită semnelor de infecţie în timpul tratamentului cu Humira. Este important să spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveţi simptome de infecţie cum sunt: febră, răni, oboseală sau probleme dentare.

- Dacă sunteţi programat să efectuaţi intervenţii chirurgicale sau dentare, informaţi medicul dumneavoastră că sunteţi sub tratament cu Humira. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu Humira.

- Dacă aveţi sau dezvoltaţi o boală demielinizantă cum este scleroza multiplă, medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fiţi tratat cu Humira sau să continuaţi să fiţi trataţi cu Humira. Spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă aveţi simptome cum sunt modificări ale

vederii dumneavoastră, slăbiciune a mâinilor sau picioarelor sau amorţeli sau furnicături în orice parte a corpului.

- Anumite vaccinuri pot determina infecţii şi nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Humira. Vă rugăm să spuneţi medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra orice vaccin. Anterior începerii tratamentului cu Humira, se recomandă ca pacienţii copii, dacă este posibil, să fie vaccinaţi la zi, în concordanţă cu ultimele recomandări privind imunizarea. Dacă aţi utilizat Humira pe perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecţii timp de cel puţin 5 luni de la ultima doză de adalimumab pe care aţi utilizat-o în timpul sarcinii. Este important să spuneţi medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătăţii că aţi utilizat Humira în timpul sarcinii, astfel ei pot decide când ar trebui să primească copilul dumneavoastră un vaccin.

- Dacă aveţi insuficienţă cardiacă uşoară şi sunteţi tratat cu Humira, evoluţia insuficienţei cardiace trebuie monitorizată îndeaproape de către medicul dumneavoastră. Este important să-i comunicaţi medicului dacă aţi suferit sau suferiţi de o afecţiune cardiacă gravă. Dacă prezentaţi simptome noi sau agravante de insuficienţă cardiacă (de exemplu, dificultăţi în respiraţie sau umflarea picioarelor), adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă puteţi utiliza Humira.

- La unii pacienţi, organismul poate să nu mai producă suficiente celule sanguine care ajută organismul dumneavoastră în lupta contra infecţiilor sau vă ajută în oprirea sângerărilor. Dacă apar febră persistentă, vânătăi sau sângeraţi foarte uşor sau sunteţi foarte palid, anunţaţi medicul imediat. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului.

- Există foarte rare cazuri de anumite forme de cancer la copii şi adulţi trataţi cu Humira sau cu alţi blocanţi ai TNF. Persoanele cu poliartrită reumatoidă mai severă care au avut afecţiunea timp îndelungat, au un risc mai mare decât media în dezvoltarea limfomului (un cancer care afectează sistemul limfatic) şi a leucemiei (un cancer care afectează sângele şi măduva osoasă). Dacă utilizaţi Humira poate să crească riscul apariţiei limfomului, leucemiei, sau a altor tipuri de cancer. Rareori, la pacienţii care utilizează Humira, s-a observat un tip specific de limfom. Unii dintre aceşti pacienţi erau trataţi de asemenea cu azatioprină sau 6-mercaptopurină. Spuneţi medicului dumneavoastră dacă utilizaţi azatioprină sau 6-mercaptopurină concomitent cu Humira. În plus, au fost observate cazuri de cancere cutanate de tip non-melanom la pacienţii care utilizează Humira. Spuneţi medicului dumneavoastră dacă vă apar noi leziuni ale pielii sau dacă apar modificări ale leziunilor existente în timpul tratamentului sau după.

- Au fost raportate cazuri de cancer, altele decât limfom, la pacienţii cu un anumit tip de afecţiune pulmonară numită Boală Pulmonară Obstructivă Cronică (BPOC) trataţi cu un alt blocant de TNF. Dacă aveţi BPOC, sau sunteţi un mare fumător, trebuie să discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu blocanţi de TNF este adecvat pentru dumneavoastră.

- În cazuri rare, tratamentul cu Humira poate să determine un sindrom asemănător lupusului. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă apar simptome cum sunt erupție cutanată persistentă inexplicabilă, febră, dureri articulare sau oboseală.

Copii şi adolescenţi

- Vaccinări: dacă este posibil, copilul dumneavoastră trebuie să fie la zi cu toate vaccinările înainte să utilizeze Humira.
- Nu administraţi Humira la copii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară care au vârsta sub 2 ani.

Humira împreună cu alte medicamente

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alt medicament.

Humira se poate utiliza împreună cu metotrexat sau cu alte medicamente anti-reumatice modificatoare de boală (sulfasalazină, hidroxiclorochină, leflunomidă şi preparate injectabile pe bază de aur), steroizi sau medicamente pentru durere inclusiv medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Nu trebuie să luaţi Humira împreună cu medicamente care conţin substanţe active anakinra sau abatacept din cauza riscului crescut de infecţii grave. Dacă aveţi întrebări, vă rugăm discutaţi cu medicul dumneavoastră.

Sarcină şi alăptare

- Trebuie să luați în considerare utilizarea măsurilor de contracepție corespunzătoare pentru prevenirea sarcinii şi să continuați să le utilizați pe o perioadă de minim 5 luni după ultimul tratament cu Humira.
- Dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să aveți un copil, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări privind administrarea acestui medicament.
- Humira poate fi utilizat în timpul unei sarcini numai dacă este necesar.
- În conformitate cu un studiu privind sarcina, nu a existat un risc mai mare de malformații congenitale atunci când mama a primit Humira în timpul sarcinii, comparativ cu mamele cu aceeași boală care nu au primit Humira.
- Humira poate fi utilizat în timpul alăptării.
- Dacă aţi utilizat Humira în perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecţie.
- Înainte să primească copilul dumneavoastră orice vaccin, este important să spuneţi medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătăţii despre utilizarea Humira în timpul sarcinii dumneavoastră (pentru mai multe informaţii referitoare la vaccinuri, consultați capitolul “Atenționări și precauții”).

Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor

Humira poate influenţa în mică măsură capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule, biciclete, sau de a folosi utilaje. După administrarea de Humira poate să apară senzaţia că se învârte casa şi tulburări de vedere.

Humira conține sodiu

Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per doza de 0,4 ml, în principal “fără sodiu”.

3. Cum să utilizaţi Humira

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Dacă nu sunteţi sigur, întrebaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul. Medicul dumneavoastră poate să vă prescrie Humira cu o altă concentrație dacă aveți nevoie de o doză diferită.

<u>Adulţi cu poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică, spondilită anchilozantă sau spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante</u>

Humira se injectează sub piele (utilizare subcutanată). Doza obişnuită pentru adulţi cu poliartrită reumatoidă, spondilită anchilozantă, spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante şi pentru pacienţii cu artrită psoriazică este de 40 mg adalimumab, administrată din două în două săptămâni, sub forma unei doze unice.

Pentru poliartrita reumatoidă, tratamentul cu metotrexat se continuă în perioada în care utilizaţi Humira. Dacă medicul dumneavoastră stabileşte că metotrexat nu este adecvat, Humira poate fi utilizat şi singur.

Dacă aveţi poliartrită reumatoidă şi nu vi se administrează metotrexat concomitent cu Humira, medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze 40 mg de adalimumab săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Copii, adolescenți și adulți cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară

Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea de 10 kg până la mai puțin de 30 kg

Doza de Humira recomandată este 20 mg la două săptămâni.

Copii, adolescenți și adulți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza de Humira recomandată este 40 mg la două săptămâni.

Copii, adolescenţi şi adulţi cu artrită asociată entezitei

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 15 kg până la mai puțin de 30 kg

Doza de Humira recomandată este 20 mg la două săptămâni.

Copii, adolescenți și adulți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza de Humira recomandată este 40 mg la două săptămâni.

Adulţi cu psoriazis

La adulţi doza recomandată pentru tratamentul psoriazisului este o doză iniţială de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg administrată o dată la două săptămâni. Trebuie să continuaţi injecţiile cu Humira cât timp vă recomandă medicul dumneavoastră. În funcţie de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Copii şi adolescenţi cu psoriazis în plăci

Copii și adolescenți cu vârsta de la 4 la 17 ani cu greutatea de 15 kg până la mai puțin de 30 kg

Doza de Humira recomandată este o doză inițială de 20 mg, urmată de 20 mg după o sătămână. Ulterior, doza uzuală este de 20 mg la două săptămâni.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 4 până la 17 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza de Humira recomandată este o doză inițială de 40 mg, urmată de 40 mg după o sătămână. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.

Adulţi cu hidradenită supurativă

Doza obișnuită pentru hidradenita supurativă este o doză inițială de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi, două zile consecutive), urmată de o doză de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) după două săptămâni. După alte două săptămâni, se continuă cu o doză de 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni, conform recomandărilor medicului dumneavoastră. Se recomandă să spălaţi zilnic cu un antiseptic zonele afectate.

Hidradenită supurativă la adolescenţi de la vârsta de 12 până la 17 ani, cu greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza recomandată de Humira este o doză inițială de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi), urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg la fiecare două săptămâni. Dacă nu răspundeți corespunzător la Humira 40 mg la două săptămâni, medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Se recomandă să spălaţi zilnic cu un antiseptic zonele afectate.

Adulţi cu boală Crohn

Doza iniţială obişnuită pentru boala Crohn este de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) urmată apoi de 40 mg la două săptămâni, două săptămâni mai târziu. Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză iniţială de 160 mg (sub formă de patru injecţii a 40 mg într-o zi sau două injecţii a 40 mg pe zi, două zile consecutiv), urmată de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu şi apoi 40 mg la două săptămâni. În funcţie de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră poate creşte doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Copii şi adolescenţi cu boală Crohn

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 până la 17 ani cu greutatea mai mica de 40 kg

Doza uzuală este de 40 mg iniţial, urmată de 20 mg după două săptămâni. Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul copilului dumneavoastră va prescrie o doză iniţială de 80 mg (sub formă de două injecţii a 40 mg într-o zi) urmată de 40 mg după două săptămâni.

Ulterior, doza uzuală este de 20 mg la două săptămâni. În funcţie de răspunsul copilului dumneavoastră la tratament, medicul copilului dumneavoastră poate creşte frecvenţa dozei la 20 mg în fiecare săptămână.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 până la 17 ani cu greutatea de 40 kg sau mai mult

Doza uzuală iniţială este de 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) urmată de 40 mg două săptămâni mai târziu. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid, medicul copilului dumneavoastră poate prescrie o doză iniţială de 160 mg (sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecţii a 40 mg pe zi, timp de două zile consecutiv), urmată de 80 mg (sub formă de două injecţii a 40 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu.

Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni. În funcţie de răspunsul copilului dumneavoastră la tratament, medicul copilului dumneavoastră poate creşte doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Adulţi cu colită ulcerativă

La pacienţii adulţi cu colită ulcerativă doza obişnuită de Humira este 160 mg (sub formă de patru injecţii a 40 mg într-o zi sau de două injecţii a 40 mg pe zi, două zile consecutiv) în Săptămâna 0 şi 80 mg (sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi) în Săptămâna 2 şi după aceea 40 mg la două săptămâni. În funcţie de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră poate creşte doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Copii şi adolescenţi cu colită ulcerativă

Copii şi adolescenţi cu vârsta de la 6 ani cu greutatea mai mică de 40 kg

Doza uzuală iniţială de Humira este de 80 mg (sub formă de două injecţii a 40 mg într-o zi), urmată de 40 mg (sub formă de o injecţie a 40 mg) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.

Pacienţii care împlinesc vârsta de 18 ani în timp ce li se administrează doza de 40 mg la două săptămâni, trebuie să continue cu doza prescrisă.

Copii şi adolescenţi cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 40 kg sau mai mult

Doza uzuală iniţială de Humira este de 160 mg (sub formă de patru injecţii a 40 mg într-o zi sau de două injecţii a 40 mg pe zi timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (sub formă de două injecţii a 40 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 80 mg la două săptămâni.

Pacienţii care împlinesc vârsta de 18 ani în timp ce li se administrează doza de 80 mg la două săptămâni, trebuie să continue cu doza prescrisă.

Adulţi cu uveită non-infecţioasă

Doza uzuală pentru adulţii cu uveită non-infecţioasă este o doză iniţială de 80 mg (sub formă de două injecţii într-o zi), urmată de 40 mg administrată o dată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza iniţială. Trebuie să continuaţi să utilizaţi Humira atâta timp cât medicul dumneavoastră v-a recomandat.

La pacienţii cu uveită non-infecţioasă, în timpul utilizării Humira, se poate continua tratamentul cu corticosteroizi sau cu alte medicamente care influenţează sistemul imunitar. Humira poate fi de asemenea administrat în monoterapie.

Copii şi adolescenţi cu uveită cronică non-infecţioasă cu vârsta de la 2 ani

Copii şi adolescenţi cu vârsta de la 2 ani cu greutatea mai mică de 30 kg

Doza uzuală de Humira este de 20 mg la două săptămâni administrată asociat cu metotrexat.

Medicul copilului dumneavoastră vă poate prescrie o doză iniţială de 40 mg care se poate administra cu o săptămână înainte să începeţi doza uzuală.

Copii şi adolescenţi cu vârsta de la 2 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult

Doza uzuală de Humira este de 40 mg la două săptămâni admnistrată asociat cu metotrexat.

Medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză iniţială de 80 mg care se poate administra cu o săptămână înainte să începeţi doza uzuală.

Mod şi cale de administrare

Humira se administrează prin injectare sub piele (prin injectare subcutanată).

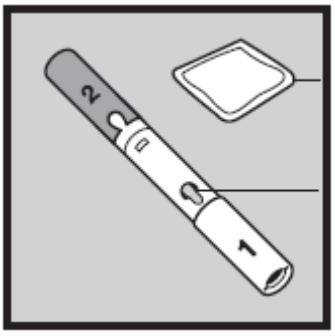
Auto-administrarea injecţiei cu Humira

Următoarele instrucţiuni vă explică modul în care vă puteţi administra singur Humira folosind un pen preumplut. Vă rugăm să citiţi cu atenţie instrucţiunile şi să le urmaţi pas cu pas. Medicul dumneavoastră sau asistentul/asistenta vă va învăţa tehnica auto-administrării. Nu încercaţi să vă auto-administraţi injecţia până când nu sunteţi sigur că înţelegeţi cum trebuie pregătită şi realizată injecţia. După o pregătire corespunzătoare, injecţia poate fi auto-administrată sau administrată de o altă persoană, de exemplu un membru al familiei sau un prieten.

Ce trebuie să fac înainte de a auto-administra subcutanat injecţia de Humira?

1. Spălaţi-vă bine pe mâini.
2. Luaţi un ambalaj de o doză care conţine un pen preumplut Humira din frigider.
3. Nu agitaţi sau scuturaţi pen-ul preumplut
4. Pregătiţi următoarele articole pe o suprafaţă curată.

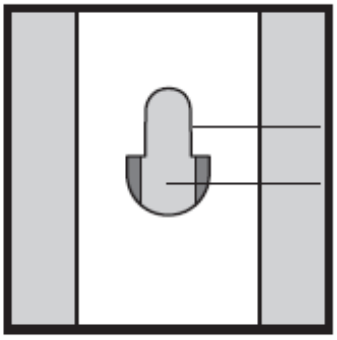
    - Un pen preumplut Humira
    - Un tampon cu alcool



Tampon

Fereastră

5. Uitaţi-vă la data de expirare de pe pen-ul preumplut (EXP:). Nu utilizaţi produsul după luna şi anul indicate.
6. Ţineţi pen-ul preumplut cu capacul gri (etichetat ‘1’) cu vârful în sus. Verificaţi aspectul soluţiei de Humira prin fereastra laterală a pen-ului preumplut. Aceasta trebuie să fie clară şi incoloră. Dacă este tulbure sau decolorată sau are impurităţi sau particule, nu trebuie să utilizaţi soluţia. Nu utilizaţi pen-ul preumplut dacă este îngheţat sau a fost lăsat la lumina directă a soarelui. Îndepărtaţi i**mediat** atât capacul gri cât şi cel violet înainte de administrarea injecţiei.



Fereastră

Lichid clar în seringă

Unde trebuie să-mi administrez injecţia?

1. Alegeţi un loc pe coapsă sau pe abdomen (cu excepţia zonei din jurul ombilicului).

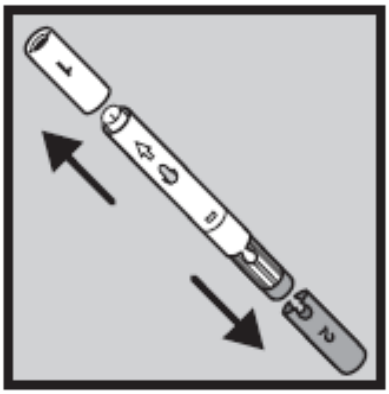
2. Schimbaţi locul de injecţie de fiecare dată, astfel nu devine sensibilă aceeaşi zonă. Fiecare nouă injecţie trebuie efectuată la cel puţin 3 cm distanţă de locul ultimei injecţii.

3. Nu injectaţi într-o zonă în care pielea este înroşită, prezintă echimoză, sau este tare. Aceste lucruri pot fi semne de infecţie.

Cum să-mi administrez injecţia?

1. Ştergeţi pielea prin mişcare circulară folosind tamponul de alcool inclus în ambalaj. Nu atingeţi din nou zona înainte de injectare.

2. Îndepărtaţi i**mediat** atât capacul gri cât şi cel violet înainte de administrarea injecţiei. Ţineţi partea gri a pen-ului preumplut cu o mână. Puneţi mâna pe mijlocul pen-ului astfel să un fie acoperit nici capacul gri (1), nici capacul violet (2). Ţineţi pen-ul preumplut cu o mână cu capacul gri (1) îndreptat în jos. Cu cealaltă mână, trageţi drept capacul gri (1), verificaţi dacă apărătoarea de ac mică şi gri a seringii a fost îndepărtată împreună cu capacul,apoi îndepărtaţi capacul. Dacă ies câteva picături prin ac, este normal. Manşonul alb al acului nu va fi expus. Nu încercaţi să atingeţi acul adăpostit în butoiaş. **NU REACOPERIŢI** deoarece puteţi strica acul din interior.



3. Trageţi drept capacul de siguranţă violet (etichetat ‘2’) pentru a expune butonul de activare de culoare violetă în partea de sus. Pen-ul preumplut este acum gata de utilizare. Nu apăsaţi butonul de activare până nu este poziţionat corespunzător deoarece se va elibera medicamentul. **NU REACOPERIŢI deoarece aceasta poate determina eliberarea dozei**.

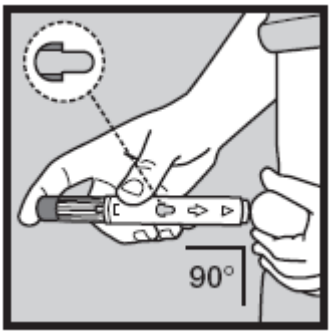
Administrarea injecţiei

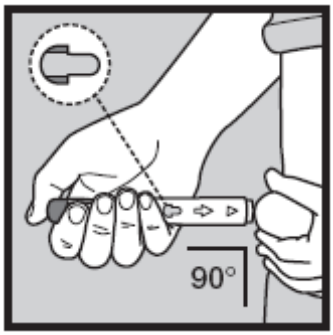
1 Cu mâna liberă, prindeţi uşor o zonă mare de piele curată din zona de injectare şi ţineţi ferm (vedeţi mai jos).
2 Aplicaţi capătul alb al pen-ului preumplut în unghi drept (90 grade) faţă de piele, astfel să puteţi vedea fereastra. Este normal să fie prezente în fereastră una sau mai multe bule.

3 Ţineţi butoiaşul pen-ului preumplut, apăsaţi uşor spre locul de injectare (ţineţi în acel loc fără să-l mişcaţi).

4 Cu degetul indicator sau degetul mare, apăsaţi butonul de culoare violetă în partea de sus, de îndată ce sunteţi gata să începeţi injecţia (vedeţi mai jos). Apoi veţi auzi un ‘clic’ când acul se eliberează şi dumneavoastră veţi simţi o mică înţepătură atunci când acul avansează.

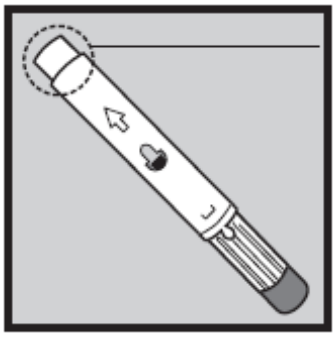
5 Ţineţi apăsat şi continuaţi să ţineţi în locul respectiv pen-ul preumplut la presiunea de echilibru timp de **10 secunde pentru a fi asigurată o injecţie completă**. Nu îndepărtaţi pen-ul preumplut în timpul injectării.



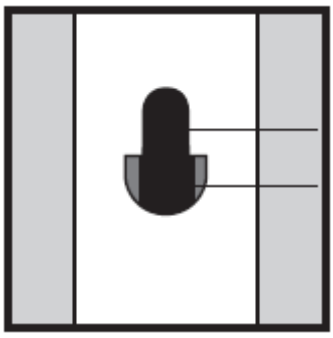


6 Veţi vedea indicatorul galben mişcându-se de-a lungul ferestrei în timpul injecţiei. Injecţia este completă în momentul în care indicatorul galben nu se mai mişcă. Indicatorul de culoare galbenă este parte a pistonului de pen preumplut. Dacă indicatorul galben nu se vede în fereastră, pistonul nu a avansat în mod adecvat şi injecţia nu este completă.

7 Desprindeţi drept pen-ul preumplut de la locul injecţiei. Manşonul alb al acului se va mişca în jos de-a lungul acului şi se va închide într-un loc deasupra extremităţii acului. Nu încercaţi să atingeţi acul. Manşonul alb al acului este pentru a vă proteja să nu atingeţi acului.



Manşon alb al acului



Fereastră

Indicator galben vizibil

8 Puteţi observa o pată de sânge la locul injecţiei. Puteţi apăsa un tampon de vată sau o bucată de tifon peste locul de injecţie timp de 10 secunde. Nu ştergeţi locul de injecţie. Folosiţi un plasture dacă doriţi.

Aruncarea materialelor

- Utilizaţi fiecare pen preumplut pentru o singură injecţie. Nu puneţi înapoi oricare dintre capace pe unitatea pen preumplută.
- După administrarea Humira, aruncaţi imediat pen-ul preumplut utilizat într-un container special aşa cum aţi fost învăţat de către medicul dumneavoastră, de asistentă sau de farmacist.
- Nu lăsaţi acest container la vederea şi îndemâna copiilor.

Dacă utilizaţi mai mult decât trebuie din Humira

Dacă vă administraţi accidental Humira mai des decât v-a indicat medicul dumneavoastră sau farmacistul, anunţaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul şi spuneţi acestuia/acesteia că aţi utilizat mai mult Humira. Purtaţi mereu la dumneavoastră ambalajul exterior de carton sau pen-ul preumplut, chiar dacă este gol.

Dacă uitaţi să utilizaţi Humira

Dacă uitaţi să vă faceţi o injecţie, trebuie să vă administraţi următoarea doză de Humira imediat ce vă aduceţi aminte. Apoi administraţi-vă următoarea doză în ziua programată iniţial, ca şi cum nu aţi fi uitat să vă administraţi o doză.

Dacă opriţi utilizarea Humira

Decizia de a opri utilizarea Humira trebuie să se discute cu medicul dumneavoastră. Simptomele dumneavoastră pot să revină după întrerupere.

Dacă aveţi alte întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, întrebaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul.

4. Reacţii adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacţiilor adverse sunt uşoare sau moderate. Totuşi, unele pot fi grave şi pot necesita tratament. Reacţiile adverse pot apărea până la cel puţin 4 luni după ultima injecţie de Humira.

Adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre următoarele manifestări
- erupţie gravă, urticarie sau alte semne de reacţie alergică;
- umflarea feţei, a mâinilor, a picioarelor;
- dificultăţi la respiraţie, la înghiţire;
- dificultate în respiraţie la efort sau în poziţie orizontală sau umflarea picioarelor;

Adresaţi-vă cât mai repede medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre următoarele manifestări
- Semne de infecţie cum sunt febră, stare de rău, plăgi, probleme dentare, senzaţie de arsură la urinare;
- senzaţie de slăbiciune sau de oboseală;
- tuse;
- zgomote în urechi;
- amorţeală;
- vedere dublă;
- slăbiciune a mâinilor sau a picioarelor;
- o inflamaţie sau o rană deschisă care nu se vindecă.
- semne şi simptome care sugerează tulburări sanguine cum sunt febră persistentă, vânătăi, sângerări.

Simptomele descrise mai sus pot fi semne ale reacţiilor adverse enumerate mai jos, care au fost observate la administrarea de Humira

Foarte frecvente (pot să apară la mai mult de 1 persoană din 10)

- reacţii la locul administrării (inclusiv durere, inflamaţie, roşeaţă sau mâncărimi la locul injecţiei).
- infecţii ale căilor respiratorii (inclusiv răceală, secreţii nazale, sinuzită, pneumonie);

- dureri de cap;
- dureri abdominale;
- greaţă şi vărsături;
- erupţie cutanată;
- dureri musculare şi osoase.

Frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 10)

- infecţii grave (inclusiv septicemie şi gripă);
- infecţii intestinale (inclusiv gastroenterită);
- infecţii cutanate (inclusiv celulită şi herpes zoster);
- infecţii ale urechii;
- infecţii ale gurii (inclusiv infecţii dentare şi abces rece);
- infecţii ale tractului genital;
- infecţii ale tractului urinar;
- infecţii micotice;
- infecţii ale articulaţiilor;
- tumori benigne;
- cancer cutanat;
- reacţii alergice (inclusiv alergii sezoniere);
- deshidratare;
- modificarea dispoziţiei (inclusiv depresie);
- anxietate;
- tulburări ale somnului;
- tulburări senzoriale cum sunt furnicături, înţepături sau amorţeli;
- migrenă;
- compresie a rădăcinii nervoase (inclusiv dureri la nivelul coloanei vertebrale partea inferioară şi dureri de picioare);
- tulburări de vedere;
- inflamaţia ochilor;
- inflamaţii ale pleoapelor şi umflarea ochilor;
- vertij;
- senzaţie că inima bate repede;
- hipertensiune arterială;
- roşeaţă;
- hematom;
- tuse;
- astm;
- scurtarea respiraţiei;
- sângerări gastro-intestinale;
- dispepsie (indigestie, balonare, arsuri);
- boală de reflux a acidului gastric;
- sindrom sicca (inclusiv ochi uscaţi şi gură uscată);
- mâncărime;
- erupţie pruriginoasă;
- vânătăi;
- inflamaţii ale pielii (ca de exemplu eczemă);
- ruperea unghiilor degetelor de la mâini şi picioare;
- transpiraţii abundente;
- căderea părului
- apariţia de leziuni noi sau agravarea psoriazisului;
- spasme musculare;
- sânge în urină;
- tulburări renale;

- dureri de piept;
- edem;
- febră;
- scăderea numărului de trombocite care duce la creşterea riscului de sângerare sau de apariţie a vânătăilor;
- tulburări ale vindecării.

Mai puţin frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 100)

- infecţii oportuniste (care includ tuberculoză şi alte infecţii care apar atunci când rezistenţa organismului la boli este scăzută);
- infecţii neurologice (inclusiv meningită virală);
- infecţii ale ochilor;
- infecţii bacteriene;
- diverticulită (inflamaţie şi infecţie ale intestinului gros);
- cancer;
- cancer care afectează sistemul limfatic;
- melanom;
- tulburări ale sistemului imunitar care ar putea afecta plămânii, pielea şi ganglionii limfatici (cel mai frecvent se prezintă ca sarcoidoză);
- vasculită (inflamarea vaselor de sânge);
- tremor;
- neuropatie;
- accident vascular cerebral;
- pierderea auzului, zgomote în urechi;
- senzaţie că bătăile inimii sunt neregulate, ca de exemplu lipsa unei bătăi;
- tulburări cardiace care pot determina scurtarea respiraţiei sau umflarea gleznelor;
- infarct miocardic;
- dilatarea peretelui unei artere importante, inflamaţia unei vene şi cheag pe venă, obstrucţia unui vas de sânge;
- boli pulmonare care determină scurtarea respiraţiei (inclusiv inflamaţii);
- embolie pulmonară (blocaj al unei artere pulmonare);
- revărsat pleural (acumulare anormală de lichid în spaţiul pleural);
- pancreatită care determină durere puternică abdominală şi de spate;
- dificultate la înghiţire;
- edem al feţei;
- inflamaţii ale vezicii biliare, pietre în vezica biliară;
- ficat gras;
- transpiraţii nocturne;
- răni;
- oboseală musculară neobişnuită;
- lupus eritematos sistemic (inclusiv inflamaţia pielii, inimii, plămânului, articulaţiilor şi a altor organe);
- întreruperea somnului;
- impotenţă;
- inflamaţii.

Rare (pot să apară la până la 1 persoană din 1000)

- leucemie (cancer care afectează sângele şi măduva osoasă);
- reacţii alergice severe însoţite de şoc;
- scleroză multiplă;
- tulburări nervoase (ca de exemplu inflamaţia nervilor optici şi sindrom Guillain-Barré care poate determina slăbiciune musculară, senzaţii anormale, furnicături la nivelul braţelor şi părţii superioare a corpului);

- oprirea pompării sângelui de către inimă;
- fibroză pulmonară (cicatrizare a plămânilor).
- perforaţie intestinală;
- hepatită;
- reactivarea hepatitei B;
- hepatită autoimună (inflamaţia ficatului cauzată de propriul sistem imunitar);
- vasculită cutanată (inflamaţia vaselor de sânge de la nivelul pielii);
- sindrom Stevens-Johnson (simptomele iniţiale includ stare de rău, febră, dureri de cap şi erupţie cutanată);
- edem al feţei asociat cu reacţii alergice;
- eritem polimorf (erupţie cutanată inflamatorie);
- sindrom asemănător lupusului;
- angioedem (umflătură localizată a feței);
- reacție pe piele de tip lichenoid (erupție roșiatică-purpurie pe piele care produce mâncărime)

Cu frecvență necunoscută (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile)

- limfom hepatosplenic cu celule T (o formă rară de cancer al sângelui care de obicei are rezultat letal)
- carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele)
- Sarcom Kaposi, un cancer rar asociat infecției cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi se manifestă cel mai frecvent sub formă de leziuni vineții pe piele.
- insuficienţă hepatică
- agravare a unei afecţiuni numită dermatomiozită (descrisă ca o erupţie pe piele însoţită de slăbiciune musculară)
- creştere în greutate (pentru majoritatea pacienților, creșterea în greutate a fost mică)

Unele reacţii adverse observate la Humira nu au fost însoţite de simptome şi pot fi detectate numai prin teste de laborator. Acestea includ:

Foarte frecvente (pot să apară la mai mult de 1 persoană din 10)

- scăderea numărului de celule albe în sânge;
- scăderea numărului de celule roşii în sânge;
- creşterea grăsimilor în sânge;
- creşterea enzimelor hepatice.

Frecvente (pot să apară la până la 1 pacient din 10)

- creşterea numărului de celule albe în sânge;
- scăderea numărului de trombocite în sânge;
- creşterea acidului uric în sânge;
- valori modificate ale sodiului în sânge;
- scăderea valorii calciului în sânge;
- scăderea valorii fosforului în sânge;
- creşterea zahărului în sânge;
- creşterea valorilor lactat dehidrogenazei în sânge;
- prezenţa autoanticorpilor în sânge;
- scăderea valorii potasiului în sânge.

Mai puțin frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 100)

- valori crescute ale bilirubinei în sânge (test de sânge pentru ficat)

Rare (pot să apară la până la 1 pacient din 1000)

- scăderea numărului de celule albe, celule roşii şi de trombocite în sânge;

Raportarea reacţiilor adverse
Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în Anexa V. Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

5. Cum se păstrează Humira

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

A nu se utiliza acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă/blister/cutie după EXP.

A se păstra la frigider (2°C–8°C). A nu se congela.

A se păstra pen-ul preumplut în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Alternative de păstrare:

Când este necesar (de exemplu atunci când călătoriţi), pen-ul preumplut Humira poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă de maximum 14 zile- asiguraţi-vă că este protejat de lumină. Odată scos de la frigider pentru a fi păstrat la temperatura camerei, pen-ul preumplut **trebuie să fie utilizat în termen de 14 zile sau aruncat,** chiar dacă a fost pus din nou la frigider.

Trebuie să notaţi data la care aţi scos prima dată pen-ul preumplut din frigider şi data la care pen-ul trebuie aruncat.

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

Ce conţine Humira

Substanţa activă este adalimumab.
Celelalte componente sunt manitol, acid citric monohidrat, citrat de sodiu, dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, hidrogenofosfat de disodiu dihidrat, clorură de sodiu, polisorbat 80, hidroxid de sodiu şi apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Humira pen preumplut şi conţinutul ambalajului

Humira 40 mg soluţie injectabilă în pen preumplut este disponibil sub forma unei soluţii sterile de adalimumab 40 mg dizolvat în 0,8 ml.

Pen-ul preumplut de Humira este un pen de unică folosinţă de culoare gri şi violet care conţine o seringă din sticlă cu Humira. Există două capace – unul este gri şi etichetat ‘1’ iar celălalt este violet şi etichetat ‘2’. Există o fereastră pe fiecare parte a pen-ului prin care puteţi vedea soluţia de Humira din interiorul seringii.

Humira pen preumplut este disponibil în ambalaje care pot conţine 1, 2, 4 şi 6 pen-uri preumplute. Cutia cu un pen preumplut conţine 2 tampoane cu alcool (1 de rezervă). Pentru cutiile cu 2, 4 şi 6 pen-uri preumplute, fiecare pen preumplut are 1 tampon cu alcool. Este posibil să nu fie comercializate toate dimensiunile de ambalaj.

Humira poate fi disponibil sub formă de flacon, de seringă preumplută şi/sau de pen preumplut.

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

Fabricantul

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

Pentru orice informaţii despre acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţii locali ai deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: http://www.ema.europa.eu.

Pentru a asculta sau pentru a solicita o copie a acestui prospect în <alfabetul Braille>, <printat cu font mai mare> sau <în varianta audio>, vă rugăm contactați reprezentantul local al Deținătorului autorizației de punere pe piață.

Prospect: Informaţii pentru pacient

Humira 40 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută
adalimumab

Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament deoarece acesta conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.
- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
- Medicul dumneavoastră vă va da de asemenea un **Card de avertizare al Pacientului** care conţine informaţii importante privind siguranţa, informaţii de care aveţi nevoie pentru a fi atenţionaţi înainte de a utiliza Humira şi în timpul tratamentului cu Humira. Păstraţi asupra dumneavoastră acest **Card de avertizare al pacientului**.
- Dacă aveţi orice întrebări, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală cu ale dumneavoastră.
- Dacă aveţi orice reacţie adversă spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului. Aceasta include orice posibilă reacţie adversă nemenţionată în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiţi în acest prospect:

1. Ce este Humira şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Humira
3. Cum să utilizaţi Humira
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează Humira
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii
7. Administrarea injecției de Humira

1. Ce este Humira şi pentru ce se utilizează

Humira conține substanța activă adalimumab.

Humira este utilizat pentru a trata
- Poliartrita reumatoidă
- Artrita juvenilă idiopatică forma poliarticulară
- Artrita asociată entezitei
- Spondilita anchilozantă
- Spondiloartrita axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante
- Artrita psoriazică
- Psoriazisul în plăci
- Hidradenita supurativă
- Boala Crohn
- Colita ulcerativă
- Uveita non-infecţioasă

Substanța activă din Humira, adalimumab, este un anticorp monoclonal uman. Anticorpii monoclonali sunt proteine care se leagă de o țintă specifică.

Ținta adalimumab este o proteină denumită factor de necroză tumorală (TNFα), care este implicată în sistemul imun (de apărare) și este prezentă în concentrații mari în bolile inflamatorii enumerate mai sus. Prin legarea de la TNFα, Humira scade procesul inflamator din cadrul acestor boli.

Poliartrită reumatoidă

Poliartrita reumatoidă este o boală inflamatorie a articulaţiilor.

Humira se utilizează pentru tratamentul poliartritei reumatoide moderată până la severă la adult. Este posibil să vi se administreze întâi alte medicamente care modifică evoluţia bolii, cum este metotrexat. Dacă nu răspundeţi suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Humira.
Humira poate fi de asemenea folosit pentru a trata poliartrita reumatoidă activă severă şi progresivă fără să se fi administrat anterior tratament cu metotrexat.

Tratamentul cu Humira poate să încetinească leziunile articulaţiilor determinate de boala inflamatorie şi le poate ajuta să se mobilizeze mai uşor.

Medicul dumneavoastră va decide dacă Humira trebuie utilizat împreună cu metotrexat sau singur.

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară şi artrita asociată entezitei

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară este o boală inflamatorie a articulațiilor.

Humira se utilizează pentru tratamentul artritei juvenile idiopatice forma poliarticulară la pacienţi cu vârsta între 2 ani şi peste. Este posibil să vi se administreze întâi alte medicamente care modifică evoluţia bolii, cum este metotrexat. Dacă nu răspundeţi suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Humira.
Medicul dumneavoastră va decide dacă Humira trebuie sa fie utilizat împreună cu metotrexat sau singur.

Artrita asociată entezitei

Artrita asociată entezitei este o boală inflamatorie a articulațiilor și a locurilor unde tendoanele se unesc cu osul.

Humira se utilizează în tratamentul artritei asociată entezitei la pacienții cu vârsta de 6 ani și peste. Este posibil să vi se administreze întâi alte medicamente care modifică evoluţia bolii, cum este metotrexat. Dacă nu veți răspunde suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Humira.

Spondilită anchilozantă şi spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante

Spondilita anchilozantă şi spondiloartrita axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante sunt afecţiuni inflamatorii ale coloanei vertebrale.

Humira se utilizează pentru tratamentul spondilitei anchilozante severe şi a spondiloartritei axiale fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante la adulţi. Este posibil să vi administreze iniţial alte medicamente.
Dacă nu răspundeţi bine la aceste medicamente, vi se va administra Humira.

Artrită psoriazică

Artrita psoriazică este o boală inflamatorie a articulaţiilor care este de obicei asociată psoriazisului.

Humira se utilizează pentru tratamentul artritei psoriazice la adulţi. Humira poate să încetinească deteriorarea articulaţiilor determinată de boală şi le poate ajuta să se mobilizeze mai uşor. Vi se vor administra iniţial alte medicamente. Dacă nu răspundeţi bine la aceste medicamente, vi se va administra Humira.

Psoriazis în plăci

Psoriazisul în plăci este o afecţiune a pielii care determină zone de piele roşii, cu coji, cu cruste acoperite cu solzi argintii. Psoriazisul în plăci poate afecta de asemenea unghiile, făcându-le să se sfărâme, să devină îngroşate şi să se desfacă de pe patul unghiei, ceea ce poate fi dureros

Humira se utilizează pentru tratamentul
- psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever la adulţi şi
- psoriazisului în plăci cronic sever la copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 4 şi 17 ani la care tratamentul topic şi fototerapiile fie nu au avut rezultate foarte bune fie acestea nu sunt recomandate.

Hidradenită supurativă

Hidradenita supurativă (uneori numită acnee inversă) este o afecţiune inflamatorie cronică şi adesea dureroasă a pielii. Simptomele pot include noduli (proeminenţe tari) şi abcese (furuncule) din care poate să curgă puroi. Acestea afectează mai frecvent anumite zone ale pielii, cum ar fi sub sâni, axile, coapse, zona inghinală şi fese. Cicatrizarea poate să apară în zonele afectate.

Humira se utilizează pentru tratamentul
- hidradenitei supurative moderată până la severă la adulți și
- hidradenitei supurative moderată până la severă la adolescenți de la vârsta de 12 până la 17 ani.

Humira poate reduce numărul de noduli şi abcese determinate de boală precum şi durerea care se asociază adesea bolii. Este posibil să primiți inițial alte medicamente. Dacă nu răspundeți suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Humira.

Boală Crohn

Boala Crohn este o afecţiune inflamatorie a tractului digestiv.

Humira se utilizează pentru tratamentul
- bolii Crohn moderată până la severă la adulţi şi
- bolii Crohn moderată până la severă la copii și adolescenți cu vârsta de 6 până la 17 ani.

Este posibil să vi se administreze iniţial alte medicamente. Dacă nu răspundeţi bine la aceste medicamente, vi se va administra Humira.

Colită ulcerativă

Colita ulcerativă este o afecţiune inflamatorie a intestinului gros.

Humira se utilizează pentru tratamentul
- colitei ulcerative moderate până la severe la adulți și
- colitei ulcerative moderate până la severe la copii și adolescenți de la vârsta de 6 până la 17 ani

Este posibil să vi se administreze iniţial alte medicamente. Dacă nu răspundeţi bine la aceste medicamente, vi se va administra Humira.

Uveită non-infecţioasă

Uveita non-infecţioasă este o boală inflamatorie care afectează anumite părți ale ochiului.

Humira se utilizează pentru tratamentul
- uveitei non-infecţioase cu inflamaţie care afectează partea din spate a ochiului la adulți
- uveitei cronice non-infecţioase cu inflamație care afectează partea din față a ochilor la copii cu vârsta de la 2 ani

Această inflamaţie poate să determine o scădere a vederii și/sau prezența flocoanelor în ochi (puncte negre sau linii subţiri care se mișcă peste câmpul vizual). Humira acționează prin reducerea acestei inflamații.

Este posibil să vi se administreze iniţial alte medicamente. Dacă nu răspundeţi suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Humira.

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Humira

Nu utilizaţi Humira:

- Dacă sunteţi alergic la adalimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale medicamentului (enumerate la pct. 6).

- Dacă aveţi tuberculoză activă sau alte infecţii grave (vezi "Atenţionări şi precauţii"). Este important să-i spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveţi simptome ale unei infecţii, de exemplu febră, plăgi, senzaţie de oboseală, probleme dentare.

- Dacă aveţi insuficienţă cardiacă moderată sau severă. Este important să-i comunicaţi medicului dacă aţi suferit sau suferiţi de o afecţiune cardiacă gravă (vezi "Atenţionări şi precauţii").

Atenţionări şi precauţii

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să utilizaţi Humira

Reacţii alergice

- În cazul în care prezentaţi reacţii alergice simptomatice precum presiune toracică, respiraţie şuierătoare, ameţeli, edeme sau erupţii cutanate întrerupeţi injecţiile cu Humira şi adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră deoarece, în cazuri rare, aceste reacţii pot pune viaţa în pericol.

Infecţii

- Dacă aveţi o infecţie, inclusiv o infecţie de lungă durată sau o infecţie a unei părţi a corpului (de exemplu, o ulceraţie a membrului inferior) spuneţi medicului dumneavoastră înainte de a începe să luaţi Humira. Dacă nu sunteţi sigur, contactaţi medicul dumneavoastră.

- Puteţi face mai uşor infecţii în timpul tratamentului cu Humira. Acest risc creşte dacă aveţi probleme cu plămânii. Aceste infecţii pot fi grave şi includ:
    - tuberculoză
    - infecţii determinate de virusuri, ciuperci, paraziţi sau bacterii
    - infecţie severă în sânge (sepsis)

În rare cazuri, aceste infecţii vă pot pune viaţa în pericol. Este important să-i spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveţi simptome precum febră, plăgi, senzaţie de oboseală, probleme dentare. Medicul dumneavoastră vă poate spune să întrerupeţi pentru o perioadă de timp Humira.

- Spuneţi-i medicului dumneavoastră dacă locuiţi sau călătoriţi în zone unde sunt foarte frecvente infecţiile cu ciuperci (de exemplu, histoplasmoza, coccidioidomicoza sau blastomicoza).

- Spuneţi-i medicului dumneavoastră dacă aveţi antecedente de infecţii recidivante sau alte afecţiuni care cresc riscul de infecţii.

- Dacă aveţi mai mult de 65 ani puteţi fi mai susceptibil la infecţii în timpul tratamentului cu Humira. Dumneavoastră şi medicul dumneavoastră trebuie să acordaţi o atenţie deosebită semnelor de infecţie în timpul tratamentului cu Humira. Este important să spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveţi simptome de infecţie cum sunt: febră, răni, oboseală sau probleme dentare.

Tuberculoza

- Este foarte important să-i spuneţi medicului dumneavoastră dacă aţi avut vreodată tuberculoză sau dacă aţi fost în contact direct cu cineva care a avut tuberculoză. Nu utilizați Humira dacă aveți tuberculoză activă.

    - Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienţii trataţi cu Humira, medicul dumneavoastră vă va examina, în ceea ce priveşte semnele şi simptomele de tuberculoză înainte de iniţierea tratamentului cu Humira. Aceasta va include o evaluare medicală amănunțită, inclusiv un istoric medical şi teste adecvate (de exemplu: o radiografie toracică şi un test la tuberculină). Efectuarea şi rezultatele acestor teste trebuie înregistrate pe **Cardul dumneavoastră de avertizare**.
    - Tuberculoza se poate dezvolta în timpul tratamentului, chiar dacă aţi urmat un tratament pentru prevenirea tuberculozei.
    - Dacă pe parcursul tratamentului sau după încheierea acestuia, apar simptome de tuberculoză (de exemplu tuse care nu mai trece, pierdere în greutate, lipsă de energie, febră uşoară), sau orice alte infecţii, comunicaţi acest lucru imediat medicului dumneavoastră.

Hepatita B

- Spuneţi-i medicului dumneavoastră dacă sunteţi purtător al virusului hepatitei B (VHB), dacă aveţi hepatită B activă sau credeţi că aveţi un risc crescut să dobândiţi VHB.
    - Medicul dumneavoastră trebuie să vă efectueze teste pentru HBV. La pacienții purtători ai VHB, Humira poate determina ca virusul să devină din nou activ.
    - Rar, în unele cazuri, în special dacă luaţi alte medicamente care scad sistemul imun, reactivarea VHB poate ameninţa viaţa.

Intervenţii chirurgicale sau dentare

- Dacă sunteţi programat să efectuaţi intervenţii chirurgicale sau dentare informaţi medicul dumneavoastră că sunteţi sub tratament cu Humira. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu Humira.

Boală demielinizantă

- Dacă aveţi sau dezvoltaţi o boală demielinizantă (o boală care afectează învelişul izolator din jurul nervilor, cum este scleroza multiplă), medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fiţi tratat cu Humira sau să continuaţi să fiţi trataţi cu Humira. Spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă aveţi simptome cum sunt modificări ale vederii dumneavoastră, slăbiciune a mâinilor sau picioarelor sau amorţeli sau furnicături în orice parte a corpului.

Vaccinări

- Anumite vaccinuri pot determina infecţii şi nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Humira.

    - Discutaţi cu medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra orice vaccin.
    - Anterior începerii tratamentului cu Humira, dacă este posibil, se recomandă să li se administreze copiilor toate vaccinurile programate pentru vârsta lor.
    - Dacă aţi utilizat Humira pe perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecţii timp de cel puţin 5 luni de la ultima doză de Humira pe care aţi utilizat-o în timpul sarcinii. Este important să spuneţi medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătăţii că aţi utilizat Humira în timpul sarcinii, astfel ei pot decide când ar trebui să primească copilul dumneavoastră un vaccin.

Insuficienţă cardiacă

- Dacă aveţi insuficienţă cardiacă uşoară şi sunteţi tratat cu Humira, evoluţia insuficienţei cardiace trebuie monitorizată îndeaproape de către medicul dumneavoastră. Este important să-i comunicaţi medicului dacă aţi suferit sau suferiţi de o afecţiune cardiacă gravă. Dacă prezentaţi simptome noi sau agravante de insuficienţă cardiacă (de exemplu dificultăţi în respiraţie sau umflarea picioarelor), adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă puteţi utiliza Humira.

Febră, vânătăi, sângerări sau paloare

- La unii pacienţi, organismul poate să nu mai producă suficiente celule sanguine care luptă contra infecţiilor sau vă ajută în oprirea sângerărilor. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului. Dacă aveți febră persistentă, vânătăi uşoare sau sângeraţi foarte uşor ori sunteți foarte palid, anunţaţi medicul imediat.

Cancer

- Există foarte rare cazuri de anumite forme de cancer la copii şi adulţi trataţi cu Humira sau cu alţi blocanţi ai TNF.
    - Persoanele cu poliartrită reumatoidă mai severă care au avut afecţiunea timp îndelungat, au un risc mai mare decât media în dezvoltarea limfomului (un cancer care afectează sistemul limfatic) şi a leucemiei (un cancer care afectează sângele şi măduva osoasă)
    - Dacă utilizaţi Humira poate să crească riscul apariţiei limfomului, leucemiei, sau a altor tipuri de cancer. Rareori, la pacienţii care utilizează Humira, s-a observat un tip mai puțin frecvent şi sever de limfom. Unii dintre aceşti pacienţi erau trataţi de asemenea cu azatioprină sau 6-mercaptopurină.Spuneţi-i medicului dumneavoastră dacă utilizaţi azatioprină sau 6-mercaptopurină concomitent cu Humira.

    - Au fost observate cazuri de cancere cutanate de tip non-melanom la pacienţii care utilizează Humira.
    - Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă vă apar noi leziuni ale pielii sau dacă apar modificări ale leziunilor existente în timpul tratamentului sau după.

- Au fost raportate cazuri de cancer, altele decât limfom, la pacienţii cu un anumit tip de afecţiune pulmonară numită Boală Pulmonară Obstructivă Cronică (BPOC) trataţi cu un alt blocant de TNF. Dacă aveţi BPOC, sau sunteţi un mare fumător, trebuie să discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu blocanţi de TNF este adecvat pentru dumneavoastră.

Boli autoimmune

- În cazuri rare, tratamentul cu Humira poate să determine un sindrom asemănător lupusului. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă apar simptome cum sunt erupție cutanată persistentă inexplicabilă, febră, dureri articulare sau oboseală.

Copii şi adolescenţi

- Vaccinări: dacă este posibil, copilul dumneavoastră trebuie să fie la zi cu toate vaccinările înainte să utilizeze Humira.

Humira împreună cu alte medicamente

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alt medicament.

Nu trebuie să luați Humira împreună cu medicamentele care conțin următoarele substanțe active din cauza riscului crescut de infecții grave:
- anakinra
- abatacept.

Humira se poate utiliza împreună cu:
- metotrexat
- anumite medicamente anti-reumatice modificatoare de boală (de exemplu sulfasalazină, hidroxiclorochină, leflunomidă şi preparate injectabile pe bază de aur)
- steroizi sau medicamente pentru durere inclusiv medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Dacă aveţi întrebări, vă rugăm discutaţi cu medicul dumneavoastră.

Sarcină şi alăptare

- Trebuie să luați în considerare utilizarea măsurilor de contracepţie corespunzătoare pentru prevenirea sarcinii şi să continuați să le utilizați pe o perioadă de minim 5 luni după ultimul tratament cu Humira.
- Dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să aveți un copil, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări privind administrarea acestui medicament.
- Humira poate fi utilizat în timpul unei sarcini numai dacă este necesar.
- În conformitate cu un studiu privind sarcina, nu a existat un risc mai mare de malformații congenitale atunci când mama a primit Humira în timpul sarcinii, comparativ cu mamele cu aceeași boală care nu au primit Humira.
- Humira poate fi utilizat în timpul alăptării.
- Dacă utilizați Humira în perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecţie.
- Înainte să primească copilul dumneavoastră orice vaccin, este important să spuneţi medicului copilului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătăţii despre utilizarea Humira în timpul sarcinii dumneavoastră. Pentru mai multe informaţii referitoare la vaccinuri, consultați capitolul “Atenționări şi precauții”.

Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor

Humira poate avea un efect mic asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule, biciclete, sau de a folosi utilaje. După administrarea de Humira poate să apară senzaţia că se învârte casa şi tulburări de vedere.

3. Cum să utilizaţi Humira

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Dacă nu sunteţi sigur, întrebaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul.

În tabelul următor sunt prezentate dozele recomandate pentru Humira pentru fiecare dintre indicațiile aprobate. Medicul dumneavoastră poate să vă prescrie Humira cu o altă concentrație dacă aveți nevoie de o doză diferită.

Poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică, spondilita anchilozantă sau spondiloartrita axială fără dovadă radiologică a spondilitei		
Vârsta sau greutatea	**Cât și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Adulți	40 mg la două săptămâni	În poliartrita reumatoidă, se continuă metotrexatul în timpul utilizării Humira. Dacă medicul dumneavoastră decide că nu este adecvată utilizarea metotrexatului, se poate administra Humira singur. Dacă aveți poliartrită reumatoidă și nu primiți metotrexat împreună cu tratamentul dumneavoastră cu Humira, medicul dumneavoastră poată decide să vă recomande Humira 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Artrita juvenilă idiopatică forma poliarticulară		
Vârsta sau greutatea	**Cât și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Copii, adolescenți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult și adulți	40 mg la două săptămâni	Nu este cazul
Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea de 10 kg până la mai puțin de 30 kg	20 mg la două săptămâni	Nu este cazul

Artrita asociată entezitei		
Vârsta sau greutatea	**Cât și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Copii cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult, adolescenți și adulți	40 mg la două săptămâni	Nu este cazul
Copii cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 15 kg până la mai puțin de 30 kg și adolescenți	20 mg la două săptămâni	Nu este cazul

Psoriazisul în plăci		
Vârsta sau greutatea	**Cât și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Adulți	Prima doză de 80 mg (două injecții a 40 mg într-o zi), urmată de 40 mg la două săptămâni începând cu prima săptămână după prima doză.	Dacă nu aveți un răspuns adecvat, medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.
Copii și adolescenți cu vârsta de la 4 ani până la 17 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult	Prima doză de 40 mg, urmată de 40 mg o săptămână mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.	Nu este cazul
Copii și adolescenți cu vârsta de la 4 ani până la 17 ani cu greutatea de 15 kg până la mai puțin de 30 kg	Prima doză de 20 mg, urmată de 20 mg o săptămână mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 20 mg la două săptămâni.	Nu este cazul

Hidradenita supurativă		
Vârsta sau greutatea	**Cât şi cât de des trebuie luat?**	**Note**
Adulți	Prima doză de 160 mg (patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi, două zile consecutive), urmată de o doză de 80 mg (două injecții a 40 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu. După alte două săptămâni, se continuă cu o doză de 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni, conform recomandărilor medicului dumneavoastră.	Se recomandă să spălaţi zilnic cu un antiseptic zonele afectate.
Adolescenți de la vârsta de 12 până la 17 ani, cu greutatea de 30 kg sau mai mult	Prima doză de 80 mg (două injecții de 40 mg într-o zi), urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg la fiecare două săptămâni.	Dacă nu răspundeți corespunzător la Humira 40 mg la două săptămâni, medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni. Se recomandă să spălaţi zilnic cu un antiseptic zonele afectate.

Boala Crohn		
Vârsta sau greutatea	**Cât şi cât de des trebuie luat?**	**Note**
Copii, adolescenți cu vârsta de la 6 ani, cu greutatea de 40 kg sau mai mult și adulți	Prima doză este de 80 mg (două injecții a 40 mg într-o zi), urmată de 40 mg două săptămâni mai târziu. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid, medicul poate prescrie o doză iniţială de 160 mg (patru injecţii a 40 mg într-o zi sau două injecţii a 40 mg pe zi, timp de 2 zile consecutive), urmată de 80 mg (două injecții a 40 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.	Medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.
Copii şi adolescenți cu vârsta de la 6 până la 17 ani, cu greutatea mai mică de 40 kg	Prima doză este de 40 mg, urmată de 20 mg după două săptămâni. Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul poate prescrie o doză iniţială de 80 mg (două injecţii a 40 mg într-o zi) urmată de 40 mg după două săptămâni. Ulterior, doza uzuală este de 20 mg la două săptămâni.	Medicul dumneavoastră poate să crească frecvența administrării la 20 mg în fiecare săptămână.

Colita ulcerativă		
Vârsta sau greutatea	**Cât și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Adulți	Prima doză este de 160 mg (patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi, timp de două zile consecutive) urmată de 80 mg (două injecții a 40 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.	Medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.
Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea mai mică de 40 kg	Prima doză de 80 mg (două injecții a 40 mg într-o zi), urmată de 40 mg (o injecție a 40 mg) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.	Trebuie să continuați să luați Humira la doza uzuală, chiar și după ce ați împlinit vârsta de 18 ani.
Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 40 kg sau mai mult	Prima doză de 160 mg (patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (două injecții a 40 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 80 mg la două săptămâni.	Trebuie să continuați să luați Humira la doza uzuală, chiar și după ce ați împlinit vârsta de 18 ani.

Uveita non-infecțioasă		
Vârsta sau greutatea	**Cât și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Adulți	Prima doză de 80 mg (două injecții a 40 mg într-o zi), urmată de 40 mg la două săptămâni începând cu prima săptămână după prima doză.	Se poate continua tratamentul cu corticosteroizi sau alte medicamente care influențează sistemul imun în timp ce se utilizează Humira. De asemenea, Humira se poate utiliza singur.
Copii cu vârsta de la 2 ani cu greutatea mai mică de 30 kg și adolescenți	20 mg la două săptămâni	Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie o doză inițială de 40 mg cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală de 20 mg la două săptămâni. Se recomandă ca administrarea Humira să se facă asociat cu metotrexat.
Copii cu vârsta de la 2 ani cu greutatea mai mare de 30 kg și adolescenți	40 mg la două săptămâni	Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie o doză inițială de 80 mg cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală de 40 mg la două săptămâni. Se recomandă ca administrarea Humira să se facă asociat cu metotrexat.

Mod şi cale de administrare

Humira se administrează prin injectare sub piele (prin injectare subcutanată).

Instrucțiuni detaliate în legătură cu modul în care se administrează injecția de Humira sunt prezentate la pct. 7 'Administrarea injecției de Humira'.

Dacă utilizaţi mai mult decât trebuie din Humira

Dacă vă administraţi accidental Humira mai des decât v-a indicat medicul dumneavoastră sau farmacistul, anunţaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul şi spuneţi acestora că aţi utilizat mai mult Humira. Purtaţi mereu la dumneavoastră ambalajul exterior de carton, chiar dacă este gol.

Dacă uitaţi să utilizaţi Humira

Dacă uitaţi să vă faceţi o injecţie, trebuie să vă administraţi următoarea doză de Humira imediat ce vă aduceţi aminte. Apoi administraţi-vă următoarea doză în ziua programată iniţial, ca şi cum nu aţi fi uitat să vă administraţi o doză.

Dacă opriţi utilizarea Humira

Decizia de a opri utilizarea Humira trebuie să se discute cu medicul dumneavoastră. Simptomele dumneavoastră pot să revină după întrerupere.

Dacă aveţi alte întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, întrebaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul.

4. Reacţii adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacţiilor adverse sunt uşoare sau moderate. Totuşi, unele pot fi grave şi pot necesita tratament. Reacţiile adverse pot apărea până la cel puţin 4 luni după ultima injecţie de Humira.

Adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre următoarele manifestări

- erupţie gravă, urticarie sau alte semne de reacţie alergică
- umflarea feţei, a mâinilor, a picioarelor
- dificultăţi la respiraţie, la înghiţire
- dificultate în respiraţie în timpul unei activități fizice sau în poziţie orizontală sau umflarea picioarelor

Adresaţi-vă cât mai repede medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre următoarele manifestări

- semne de infecţie cum sunt febră, stare de rău, plăgi, probleme dentare, senzaţie de arsură la urinare
- senzaţie de slăbiciune sau de oboseală
- tuse
- zgomote în urechi
- amorţeală
- vedere dublă
- slăbiciune a mâinilor sau a picioarelor
- o inflamaţie sau o rană deschisă care nu se vindecă

- semne şi simptome care sugerează tulburări sanguine cum sunt febră persistentă, vânătăi, sângerări, paloare

Simptomele descrise mai sus pot fi semne ale reacţiilor adverse enumerate mai jos, care au fost observate la administrarea de Humira.

Foarte frecvente (pot să apară la mai mult de 1 persoană din 10)

- reacţii la locul administrării (inclusiv durere, inflamaţie, roşeaţă sau mâncărimi la locul injecţiei)
- infecţii ale căilor respiratorii (inclusiv răceală, secreţii nazale, sinuzită, pneumonie)
- dureri de cap
- dureri abdominale
- greaţă şi vărsături
- erupţie cutanată
- dureri musculare şi osoase

Frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 10)

- infecţii grave (inclusiv septicemie şi gripă)
- infecţii intestinale (inclusiv gastroenterită)
- infecţii cutanate (inclusiv celulită şi herpes zoster)
- infecţii ale urechii
- infecţii ale gurii (inclusiv infecţii dentare şi abces rece)
- infecţii ale tractului genital
- infecţii ale tractului urinar
- infecţii micotice
- infecţii ale articulaţiilor
- tumori benigne
- cancer cutanat
- reacţii alergice (inclusiv alergii sezoniere)
- deshidratare
- modificarea dispoziţiei (inclusiv depresie)
- anxietate
- tulburări ale somnului
- tulburări senzoriale cum sunt furnicături, înţepături sau amorţeli
- migrenă
- compresie a rădăcinii nervoase (inclusiv dureri la nivelul coloanei vertebrale partea inferioară şi dureri de picioare)
- tulburări de vedere
- inflamaţia ochilor
- inflamaţii ale pleoapelor şi umflarea ochilor
- vertij (senzație de amețeală sau de învârtire)
- senzaţie că inima bate repede
- hipertensiune arterială
- roşeaţă
- hematom (colectare de sânge în afara vaselor de sânge)
- tuse
- astm;
- scurtarea respiraţiei
- sângerări gastro-intestinale
- dispepsie (indigestie, balonare, arsuri)
- boală de reflux a acidului gastric
- sindrom sicca (inclusiv ochi uscaţi şi gură uscată)
- mâncărime
- erupţie pruriginoasă

- vânătăi
- inflamaţii ale pielii (ca de exemplu eczemă)
- ruperea unghiilor degetelor de la mâini şi picioare
- transpiraţii abundente
- căderea părului
- apariţia de leziuni noi sau agravarea psoriazisului
- spasme musculare
- sânge în urină
- tulburări renale
- dureri de piept
- edem (umflături)
- febră
- scăderea numărului de trombocite care duce la creşterea riscului de sângerare sau de apariţie a vânătăilor
- tulburări ale vindecării

Mai puţin frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 100)

- infecţii oportuniste (care includ tuberculoză şi alte infecţii care apar atunci când rezistenţa organismului la boli este scăzută)
- infecţii neurologice (inclusiv meningită virală)
- infecţii ale ochilor
- infecţii bacteriene
- diverticulită (inflamaţie şi infecţie ale intestinului gros)
- cancer
- cancer care afectează sistemul limfatic
- melanom
- tulburări ale sistemului imunitar care ar putea afecta plămânii, pielea şi ganglionii limfatici (cel mai frecvent se prezintă ca sarcoidoză)
- vasculită (inflamarea vaselor de sânge)
- tremor (tremurături)
- neuropatie (afecțiune a nervilor)
- accident vascular cerebral
- pierderea auzului, zgomote în urechi
- senzaţie că bătăile inimii sunt neregulate, ca de exemplu lipsa unei bătăi
- tulburări cardiace care pot determina scurtarea respiraţiei sau umflarea gleznelor
- infarct miocardic
- dilatarea peretelui unei artere importante, inflamaţia unei vene şi cheag pe venă, obstrucţia unui vas de sânge
- boli pulmonare care determină scurtarea respiraţiei (inclusiv inflamaţii)
- embolie pulmonară (blocaj al unei artere pulmonare)
- revărsat pleural (acumulare anormală de lichid în spaţiul pleural)
- pancreatită care determină durere puternică abdominală şi de spate
- dificultate la înghiţire
- edem al feței (umflarea feței)
- inflamaţii ale vezicii biliare, pietre în vezica biliară
- ficat gras
- transpiraţii nocturne
- răni
- oboseală musculară neobişnuită
- lupus eritematos sistemic (inclusiv inflamaţia pielii, inimii, plămânului, articulaţiilor şi a altor organe)
- întreruperea somnului
- impotenţă
- inflamaţii

Rare (pot să apară la până la 1 persoană din 1000)

- leucemie (cancer care afectează sângele şi măduva osoasă)
- reacţii alergice severe însoţite de şoc
- scleroză multiplă
- tulburări nervoase (ca de exemplu inflamaţia nervilor optici şi sindrom Guillain-Barré care poate determina slăbiciune musculară, senzaţii anormale, furnicături la nivelul braţelor şi părţii superioare a corpului)
- oprirea pompării sângelui de către inimă
- fibroză pulmonară (cicatrizare a plămânului)
- perforaţie intestinală (orificiu în intestin)
- hepatită
- reactivarea hepatitei B
- hepatită autoimună (inflamaţia ficatului cauzată de propriul sistem imunitar)
- vasculită cutanată (inflamaţia vaselor de sânge de la nivelul pielii)
- sindrom Stevens-Johnson (simptomele iniţiale includ stare de rău, febră, dureri de cap şi erupţie cutanată)
- edem al feţei (umflare a feței) asociat cu reacţii alergice
- eritem polimorf (erupţie cutanată inflamatorie)
- sindrom asemănător lupusului
- angioedem (umflătură localizată a pielii)
- reacție pe piele de tip lichenoid (erupție roșiatică-purpurie pe piele care produce mâncărime)

Cu frecvență necunoscută (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile)

- limfom hepatosplenic cu celule T (o formă rară de cancer al sângelui care de obicei are rezultat letal)
- carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele)
- Sarcom Kaposi, un cancer rar asociat infecției cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi se manifestă cel mai frecvent sub formă de leziuni vineții pe piele
- insuficienţă hepatică
- agravare a unei afecţiuni numită dermatomiozită (descrisă ca o erupţie pe piele însoţită de slăbiciune musculară)
- creştere în greutate (pentru majoritatea pacienților, creşterea în greutate a fost mică)

Unele reacţii adverse observate la Humira nu au fost însoţite de simptome şi pot fi detectate numai prin teste de laborator. Acestea includ:

Foarte frecvente (pot să apară la mai mult de 1 persoană din 10)

- scăderea numărului de celule albe în sânge
- scăderea numărului de celule roşii în sânge
- creşterea grăsimilor în sânge
- creşterea enzimelor hepatice

Frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 10)

- creşterea numărului de celule albe în sânge
- scăderea numărului de trombocite în sânge
- creşterea acidului uric în sânge
- valori modificate ale sodiului în sânge
- scăderea valorii calciului în sânge
- scăderea valorii fosforului în sânge
- creşterea zahărului în sânge

- creşterea valorilor lactat dehidrogenazei în sânge
- prezenţa autoanticorpilor în sânge
- scăderea valorilor potasiului în sânge

Mai puțin frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 100)

- valori crescute ale bilirubinei în sânge (test de sânge pentru ficat)

Rare (pot să apară la până la 1 persoană din 1000)

- scăderea numărului de celule albe, celule roşii şi de trombocite în sânge

Raportarea reacţiilor adverse
Dacă manifestați orice reacţii adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în Anexa V. Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

5. Cum se păstrează Humira

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

A nu se utiliza acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă/blister/cutie după EXP.

A se păstra la frigider (2°C–8°C). A nu se congela.

A se păstra seringa preumplută în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

Alternative de păstrare:

Când este necesar (de exemplu atunci când călătoriţi), seringa preumplută Humira poate fi păstrată la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă de maximum 14 zile- asiguraţi-vă că este protejată de lumină. Odată scoasă de la frigider pentru a fi păstrată la temperatura camerei, seringa **trebuie să fie utilizată în termen de 14 zile sau aruncată**, chiar dacă a fost pusă din nou la frigider.

Trebuie să notaţi data la care aţi scos prima dată seringa din frigider şi data la care seringa trebuie aruncată.

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

Ce conţine Humira

Substanţa activă este adalimumab.
Celelalte componente sunt manitol, polisorbat 80 şi apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Humira seringă preumplută şi conţinutul ambalajului

Humira 40 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută este disponibil sub forma unei soluţii sterile de adalimumab 40 mg dizolvat în 0,4 ml.

Seringa preumplută de Humira este o seringă din sticlă care conţine o soluţie de adalimumab. Fiecare ambalaj conţine 1, 2, 4 sau 6 seringi preumplute pentru utilizarea de către pacient şi 1, 2, 4 sau respectiv 6 tampoane cu alcool.

Este posibil să nu fie comercializate toate dimensiunile de ambalaj.

Humira poate fi disponibil sub formă de flacon, de seringă preumplută şi/sau de pen preumplut.

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

Fabricantul

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

Pentru orice informaţii despre acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţii locali ai deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

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.

Polska
AbbVie Sp. z o.o.

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

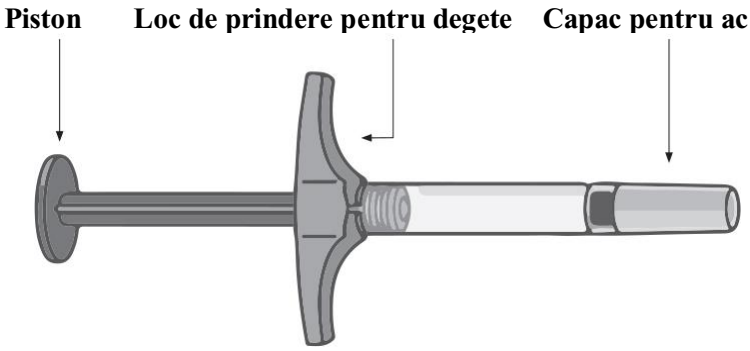
Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: http://www.ema.europa.eu.

Pentru a asculta sau pentru a solicita o copie a acestui prospect în <alfabetul Braille>, <printat cu font mai mare> sau <în varianta audio>, vă rugăm contactați reprezentantul local al Deținătorului autorizației de punere pe piață.

7. Administrarea injecției de Humira

- Următoarele instrucţiuni vă explică modul în care vă puteţi administra subcutanat singur Humira folosind seringa preumplută. În primul rând, citiţi cu atenţie instrucţiunile şi urmaţi-le pas cu pas.
- Medicul dumneavoastră sau asistentul/asistenta vă va învăţa tehnica auto-administrării.
- Nu încercaţi să vă auto-administraţi injecţia până când nu sunteţi sigur că înţelegeţi cum trebuie pregătită şi realizată injecţia.
- După o pregătire corespunzătoare, injecţia poate fi auto-administrată sau administrată de o altă persoană, de exemplu, un membru al familiei sau un prieten.
- Utilizați numai o seringă preumplută pentru o injecție.

Humira seringă preumplută



Nu utilizați seringa preumplută și contactați medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă

- lichidul este tulbure, decolorat, sau are flocoane sau particule în el
- s-a depășit data expirării (EXP)
- lichidul a fost congelat sau a fost lăsat în lumina directă a soarelui
- seringa preumplută a fost lovită sau deteriorată.

Nu îndepărtați capacul pentru ac decât înainte de administrarea injecției. A nu se lăsa Humira la vederea și îndemâna copiilor

PASUL 1

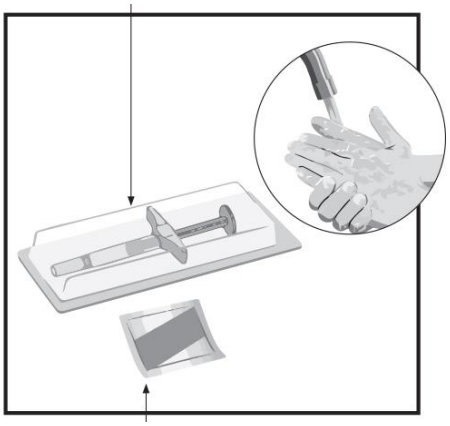
Luați Humira din frigider.

Lăsați Humira la temperatura camerei timp de **15 până la 30 minute** înainte de administrarea injecției.

- **Nu** îndepărtați capacul pentru ac în timp ce Humira este lăsat să ajungă la temperatura camerei
- **Nu** încălziți Humira în niciun alt mod. De exemplu, **nu** încălziți în cuptorul cu microunde sau în apă fierbinte

PASUL 2

Seringa



Tampon cu alcool

Verificați data expirării (EXP). **Nu** utilizați seringa preumplută dacă s-a depășit data expirării (EXP).

Puneți pe o suprafață curată și plană

- 1 seringă preumplută de utilizare unică și
- 1 tampon cu alcool

Spălați-vă pe mâini și uscați mâinile.

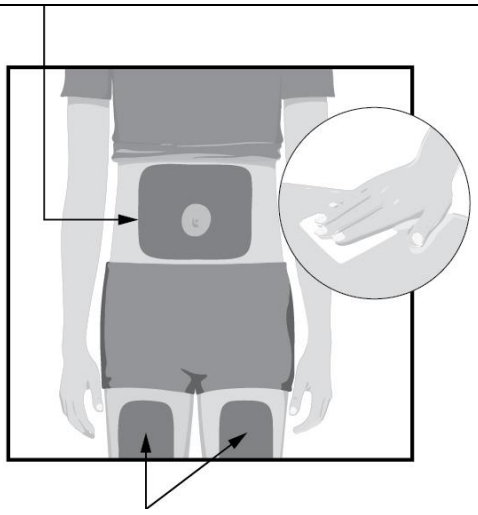
PASUL 3

Zone pentru administrarea injecției

Alegeți un loc pentru administrarea injecției:

- Pe partea din față a coapselor sau
- Pe burtă (abdomen) la cel puțin 5 cm de la ombilic (buric)
- La cel puțin 3 cm de la ultimul loc de injectare

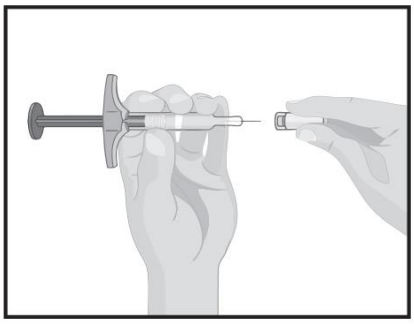
Ștergeți locul de injectare cu tamponul cu alcool printr-o mișcare circulară.



Zone pentru administrarea injecției

- **Nu** injectați prin haine
- **Nu** injectați în pielea care este inflamată, rănită, roșie, tare, plină de cicatrici, are vergeturi, sau în zone cu plăci de psoriazis

PASUL 4



Țineți seringa preumplută într-o mână.

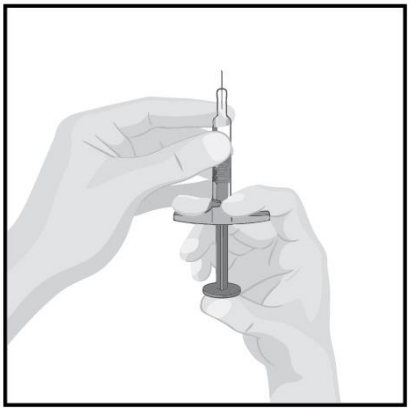
Verificați lichidul din seringa preumplută.

- Asigurați-vă că lichidul este limpede și incolor
- **Nu** folosiți seringa preumplută în cazul în care lichidul este tulbure sau are particule
- **Nu** folosiți seringa preumplută în cazul în care aceasta a fost lovită sau deteriorată**.**

Trageți drept cu grijă capacul acului cu mâna cealaltă. Aruncați capacul acului. Nu reacoperiți.

- **Nu** atingeți acul cu degetele și nu-l lăsați să atingă nici o suprafață.

PASUL 5



Țineți seringa preumplută cu acul orientat în sus.

- Țineți seringa preumplută la nivelul ochilor cu o singură mână, astfel încât să puteți vedea aerul din seringa preumplută

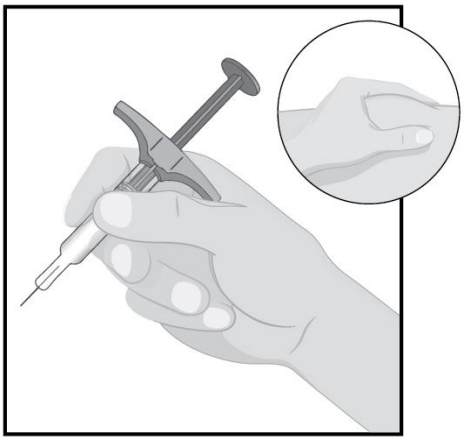
Împingeți încet pistonul pentru a scoate aerul prin ac.

- Este normal să vedeți o picătură de lichid la capătul acului

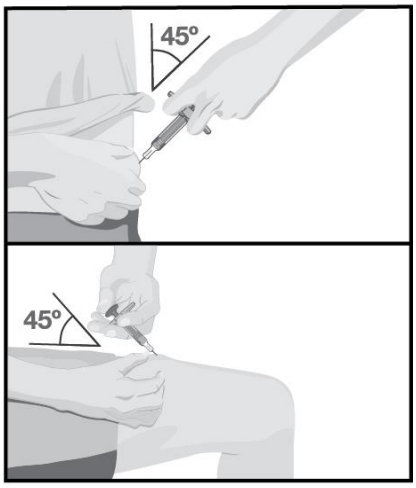
PASUL 6

Țineți corpul seringii preumplute într-o singură mână, între degetul mare și arătător, ca pe un creion.

Apucați pielea la locul de injectare cu cealaltă mână pentru a face o zonă înălțată și țineți ferm.



PASUL 7

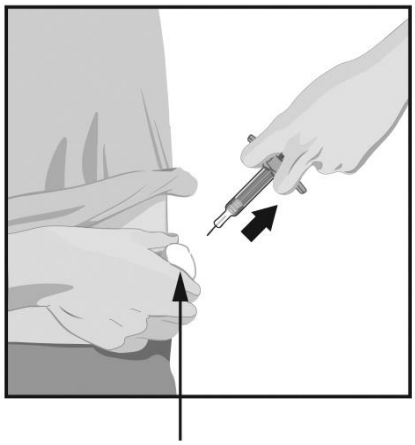


Introduceți acul în piele, sub un unghi de aproximativ 45 grade cu o mișcare rapidă și scurtă.

- După ce acul a pătruns înăuntru, dați drumul pielii pe care o țineați

Împingeți încet pistonul până când tot lichidul este injectat și seringa preumplută este goală.

PASUL 8



Tampon de vată

Atunci când injecția este finalizată, trageți acul încet din piele în timp ce țineți seringa preumplută în același unghi.

După terminarea injecției, puneți un tampon de vată sau o bucată de tifon pe piele, peste locul injecției.

- **Nu** frecați locul injecției
- Este normal să apară o ușoară sângerare la locul injecției

PASUL 9

Aruncați seringa preumplută utilizată într-un container special de eliminare a deșeurilor conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului. Nu reacoperiți **niciodată** acul.

- **Nu** reciclați sau aruncați seringa preumplută în gunoiul menajer
- Nu lăsați **niciodată** seringa preumplută și containerul special de eliminare a deșeurilor la vederea și îndemâna copiilor

Capacele, tamponul cu alcool, tamponul de vată sau bucata de tifon, blister-ul și ambalajul pot fi aruncate în gunoiul menajer.

Prospect: Informaţii pentru pacient

Humira 40 mg soluţie injectabilă în pen preumplut
adalimumab

Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.
- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
- Medicul dumneavoastră vă va da de asemenea un **Card de avertizare al pacientului** care conţine informaţii importante privind siguranţa, informaţii asupra cărora este nevoie să fiţi atenţionaţi înainte de a începe să utilizaţi Humira şi în timpul tratamentului cu Humira. Păstraţi asupra dumneavoastră acest **Card de avertizare al pacientului**.
- Dacă aveţi orice întrebări, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală cu ale dumneavoastră.
- Dacă aveţi orice reacţie adversă spuneţi-i medicului dumneavoastră sau farmacistului. Aceasta include orice posibilă reacţie adversă nemenţiontă în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiţi în acest prospect:

1. Ce este Humira şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Humira
3. Cum să utilizaţi Humira
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează Humira
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii
7. Administrarea injecției de Humira

1. Ce este Humira şi pentru ce se utilizează

Humira conţine substanţa activă adalimumab.

Humira este utilizat pentru a trata
- Poliartrita reumatoidă
- Artrita juvenilă idiopatică forma poliarticulară
- Artrita asociată entezitei
- Spondilita anchilozantă
- Spondiloartrita axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante
- Artrita psoriazică
- Psoriazisul în plăci
- Hidradenita supurativă
- Boala Crohn
- Colita ulcerativă
- Uveita non-infecţioasă

Substanţa activă din Humira, adalimumab, este un anticorp monoclonal uman. Anticorpii monoclonali sunt proteine care se leagă de o țintă specifică.

Ținta adalimumab este o proteină denumită factor de necroză tumorală (TNFα), care este implicată în sistemul imun (de apărare) și este prezentă în concentrații mari în bolile inflamatorii enumerate mai sus. Prin legarea de la TNFα, Humira scade procesul inflamator din cadrul acestor boli.

Poliartrită reumatoidă

Poliartrita reumatoidă este o boală inflamatorie a articulaţiilor.

Humira se utilizează în tratamentul poliartritei reumatoide forma moderată până la severă la adulţi. Este posibil să vi se administreze întâi alte medicamente care modifică evoluţia bolii, cum este metotrexat. Dacă nu veți răspunde suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Humira

Humira poate fi de asemenea folosit pentru a trata poliartrita reumatoidă activă severă şi progresivă fără să se fi administrat anterior tratament cu metotrexat.

Tratamentul cu Humira poate să încetinească leziunile articulaţiilor determinate de boala inflamatorie şi le poate ajuta să se mobilizeze mai uşor.

Medicul dumneavoastră va decide dacă Humira trebuie utilizat împreună cu metotrexat sau singur.

Artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară

Artrita juvenilă idiopatică forma poliarticulară este o boală inflamatorie a articulațiilor.

Humira se utilizează în tratamentul artritei juvenile idiopatice forma poliarticulară la pacienți cu vârsta de 2 ani şi peste. Este posibil să vi se administreze întâi alte medicamente care modifică evoluţia bolii, cum este metotrexat. Dacă nu veți răspundeţi suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Humira.

Medicul dumneavoastră va decide dacă Humira trebuie sa fie utilizat împreună cu metotrexat sau singur.

Artrita asociată entezitei

Artrita asociată entezitei este o boală inflamatorie a articulațiilor şi a locurilor unde tendoanele se unesc cu osul.

Humira se utilizează în tratamentul artritei asociată entezitei la pacienții cu vârsta de 6 ani şi peste. Este posibil să vi se administreze întâi alte medicamente care modifică evoluţia bolii, cum este metotrexat. Dacă nu veți răspunde suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Humira.

Spondilită anchilozantă şi spondiloartrită axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante

Spondilita anchilozantă şi spondiloartrita axială fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante, sunt afecţiuni inflamatorii ale coloanei vertebrale.

Humira se utilizează în tratamentul spondilitei anchilozante severe şi al spondiloartritei axiale fără dovadă radiologică a spondilitei anchilozante la adulţi. Este posibil să vi se administreze iniţial alte medicamente. Dacă nu veți răspunde suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Humira.

Artrită psoriazică

Artrita psoriazică este o boală inflamatorie a articulaţiilor care este de obicei asociată psoriazisului.

Humira este indicat în tratamentul artritei psoriazice la adulţi. S-a demonstrat că Humira poate să încetinească deteriorarea articulaţiilor determinate de boală şi le poate ajuta să se mobilizeze mai uşor. Vi se vor administra iniţial alte medicamente. Dacă nu răspundeţi bine la aceste medicamente, vi se va administra Humira.

Psoriazis în plăci

Psoriazisul în plăci este o afecţiune a pielii care determină apariția de zone de piele roşii, cu coji, cu cruste, acoperite de porțiuni cu aspect de solzi argintii. Psoriazisul în plăci poate afecta de asemenea

unghiile, făcându-le să se sfărâme, să devină îngroşate şi să se desfacă de pe patul unghiei, ceea ce poate fi dureros.

Humira se utilizează în tratamentul
- psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever la adulţi şi
- psoriazisului în plăci cronic sever la copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 4 şi 17 ani la care tratamentul topic şi fototerapiile fie nu au avut rezultate foarte bune fie acestea nu sunt recomandate.

Hidradenită supurativă

Hidradenita supurativă (uneori numită acnee inversă) este o afecţiune inflamatorie cronică şi adesea dureroasă a pielii. Simptomele pot include noduli sensibili (proeminenţe tari) şi abcese (furuncule) din care poate să curgă puroi. Acestea afectează cel mai frecvent anumite zone tipice ale pielii, cum sunt zona de sub sâni, axilele, feţele interne ale coapselor, zona inghinală şi fesele. În zonele afectate poate să apară cicatrizarea.

Humira se utilizează pentru tratamentul
- hidradenitei supurative moderată până la severă la adulţi şi
- hidradenitei supurative moderată până la severă la adolescenţi de la vârsta de 12 până la 17 ani.

Humira poate reduce numărul de noduli şi abcese determinate de boală precum şi durerea care se asociază adesea bolii. Este posibil să vi se administreze iniţial alte medicamente. Dacă nu veţi răspunde suficient bine la aceste medicamente, vi se va administra Humira.

Boală Crohn

Boala Crohn este o afecţiune inflamatorie a tractului digestiv.

Humira se utilizează în tratamentul
- bolii Crohn moderată până la severă la adulţi şi
- bolii Crohn moderată până la severă la copii şi adolescenţi cu vârsta de 6 până la 17 ani.

Este posibil să vi se administreze iniţial alte medicamente. Dacă nu răspundeţi suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Humira.

Colită ulcerativă

Colita ulcerativă este o afecţiune inflamatorie a intestinului gros.

Humira se utlizează în tratamentul
- colitei ulcerative moderate până la severe la adulţi şi
- colitei ulcerative moderate până la severe la copii şi adolescenţi de la vârsta de 6 până la 17 ani

Este posibil să vi se administreze iniţial alte medicamente. Dacă nu veţi răspunde suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Humira.

Uveită non-infecţioasă

Uveita non-infecţioasă este o boală inflamatorie care afectează anumite părţi ale ochiului.

Humira se utilizează pentru tratamentul
- uveitei non-infecţioase cu inflamaţie care afectează partea din spate a ochiului la adulţi
- uveitei cronice non-infecţioase cu inflamaţie care afectează partea din faţă a ochilor la copii cu vârsta de la 2 ani

Această inflamaţie poate să determine o scădere a vederii și/sau prezența flocoanelor în ochi (puncte negre sau linii subţiri care se mișcă peste câmpul vizual). Humira acționează prin reducerea acestei inflamații.
Este posibil să vi se administreze inițial alte medicamente. Dacă nu răspundeţi suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Humira.

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Humira

Nu utilizaţi Humira:

- dacă sunteţi alergic la adalimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

- dacă aveţi tuberculoză activă sau alte infecţii grave (vezi "Atenționări şi precauţii"). Este important să-i spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveţi simptome ale unei infecţii, de exemplu febră, plăgi, senzaţie de oboseală, probleme dentare.

- dacă aveţi insuficienţă cardiacă moderată sau severă. Este important să-i comunicaţi medicului dumneavoastră dacă aţi avut sau aveţi o afecţiune gravă de inimă (vezi "Atenţionări şi precauţii").

Atenţionări şi precauţii:

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte să utilizaţi Humira

<u>Reacții alergice</u>

- În cazul în care prezentaţi reacţii alergice cu simptome precum presiune toracică, respiraţie şuierătoare, ameţeli, umflături sau erupţii cutanate întrerupeţi injecţiile cu Humira şi adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră deoarece, în cazuri rare, aceste reacții pot pune viața în pericol.

<u>Infecții</u>

- Dacă aveţi o infecţie, inclusiv o infecție de lungă durată sau o infecție a unei părți a corpului (de exemplu, o ulceraţie a membrului inferior) spuneţi medicului dumneavoastră înainte de a începe să luați Humira. Dacă nu sunteți sigur, contactaţi-l pe medicul dumneavoastră.

- Puteţi face mai uşor infecţii în timpul tratamentului cu Humira. Acest risc creşte dacă aveţi probleme cu plămânii. Aceste infecţii pot fi grave și includ:
    - tuberculoză
    - infecţii determinate de virusuri, ciuperci, paraziţi sau bacterii
    - infecție severă în sânge (sepsis)

În rare cazuri, aceste infecții vă pot pune viaţa în pericol. Este important să-i spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveţi simptome precum febră, plăgi, senzaţie de oboseală, probleme dentare. Medicul dumneavoastră vă poate spune să întrerupeți pentru o perioadă de timp Humira.

- Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă locuiți sau călătoriți în zone unde sunt foarte frecvente infecțiile cu ciuperci (de exemplu, histoplasmoza, coccidioidomicoza sau blastomicoza).

- Spuneţi-i medicului dumneavoastră dacă aveţi antecedente de infecţii recidivante sau alte afecţiuni care cresc riscul de infecţii.

- Dacă aveţi mai mult de 65 ani puteţi fi mai susceptibil la infecţii în timpul tratamentului cu Humira. Dumneavoastră şi medicul dumneavoastră trebuie să acordaţi o atenţie deosebită semnelor de infecţie în timpul tratamentului cu Humira. Este important să spuneţi medicului

dumneavoastră dacă aveţi simptome de infecţie cum sunt: febră, răni, oboseală sau probleme dentare.

Tuberculoza

- Este foarte important să-i spuneţi medicului dumneavoastră dacă aţi avut vreodată tuberculoză sau dacă aţi fost în contact direct cu cineva care a avut tuberculoză. Nu utilizați Humira dacă aveți tuberculoză activă.

    - Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienţii trataţi cu Humira, medicul dumneavoastră vă va investiga în ceea ce priveşte semnele şi simptomele de tuberculoză înainte de iniţierea tratamentului cu Humira. Aceasta va include o evaluare medicală amănunțită, inclusiv istoricul dumneavoastră medical şi teste adecvate (de exemplu o radiografie toracică şi un test la tuberculină). Efectuarea şi rezultatele acestor teste trebuie înregistrate pe **Cardul dumneavoastră de avertizare**.
    - Tuberculoza se poate dezvolta în timpul tratamentului, chiar dacă ați urmat un tratament pentru prevenirea tuberculozei.
    - Dacă pe parcursul tratamentului sau după încheierea acestuia, apar simptome de tuberculoză (de exemplu tuse care nu mai trece, pierdere în greutate, lipsă de energie, febră uşoară), sau orice alte infecţii, comunicaţi acest lucru imediat medicului dumneavoastră.

Hepatita B

- Spuneţi-i medicului dumneavoastră dacă sunteţi purtător al virusului hepatitei B (VHB), dacă aveţi hepatită B activă sau credeţi că aveţi un risc crescut să dobândiţi VHB.
    - Medicul dumneavoastră trebuie să vă efectueze teste pentru HVB. La pacienții purtători ai VHB, Humira poate determina ca virusul să devină din nou activ.
    - Rar, în unele cazuri, în special dacă luaţi alte medicamente care inhibă sistemul imun, reactivarea VHB poate pune viaţa în pericol.

Intervenţii chirurgicale sau dentare

- Dacă sunteţi programat să efectuaţi intervenţii chirurgicale sau dentare informaţi-vă medicul că sunteţi sub tratament cu Humira. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu Humira.

Boală demielinizantă

- Dacă aveţi sau dezvoltaţi o boală demielinizantă (o boală care afectează învelişul izolator din jurul nervilor, cum este scleroza multiplă), medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fiţi tratat cu Humira sau să continuaţi să fiţi trataţi cu Humira. Spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă aveţi simptome cum sunt modificări ale vederii dumneavoastră, slăbiciune a mâinilor sau picioarelor sau amorţeli sau furnicături în orice parte a corpului.

Vaccinări

- Anumite vaccinuri pot determina infecţii şi nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Humira.
    - Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a vi se administra orice vaccin.
    - Anterior începerii tratamentului cu Humira, dacă este posibil, se recomandă să li se administreze copiilor toate vaccinurile programate pentru vârsta lor.

    - Dacă aţi utilizat Humira pe perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecţii timp de cel puţin 5 luni după ultima doză de Humira pe care aţi utilizat-o în timpul sarcinii. Este important să-l anunțați pe medicul copilului dumneavoastră şi pe alți profesioniști din domeniul sănătății că aţi utilizat Humira în

timpul sarcinii, astfel ca ei să poată decide când ar trebui să primească copilul dumneavoastră orice vaccin.

Insuficienţă cardiacă

- Dacă aveţi insuficienţă cardiacă uşoară şi sunteţi tratat cu Humira, starea insuficienţei cardiace trebuie monitorizată atent de către medicul dumneavoastră. Este important să spuneţi medicului dumneavoastră dacă aţi avut sau aveţi probleme grave ale inimii. Dacă aveţi simptome noi sau agravate de insuficienţă cardiacă (de exemplu dificultăţi în respiraţie sau umflarea picioarelor), trebuie să-l contactaţi imediat pe medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă puteţi să utilizaţi Humira.

Febră, vânătăi, sângerări sau paloare

- La unii pacienţi, organismul poate să nu mai producă suficiente celule sanguine care luptă contra infecţiilor sau ajută în oprirea sângerărilor. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului. Dacă aveţi febră persistentă, vânătăi uşoare sau sângeraţi foarte uşor ori sunteţi foarte palid, anunţaţi medicul imediat.

Cancer

- Au existat foarte rare cazuri de anumite forme de cancer la copii şi adulţi trataţi cu Humira sau cu alţi blocanţi ai TNF.
    - Persoanele cu poliartrită reumatoidă mai severă care au avut afecţiunea timp îndelungat, au un risc mai mare decât media de dezvoltare a limfomului (un cancer care afectează sistemul limfatic) şi a leucemiei (un cancer care afectează sângele şi măduva osoasă).
    - Dacă utilizaţi Humira poate să crească riscul apariţiei limfomului, leucemiei, sau a altor tipuri de cancer. Rareori, la pacienţii care utilizează Humira, s-a observat un tip mai puţin frecvent şi sever de limfom. Unii dintre acei pacienţi erau trataţi de asemenea cu azatioprină sau 6-mercaptopurină.
    - Spuneţi-i medicului dumneavoastră dacă utilizaţi azatioprină sau 6-mercaptopurină concomitent cu Humira.
    - Au fost observate cazuri de cancer de piele de tip non-melanom la pacienţii care utilizează Humira.
    - Spuneţi-i medicului dumneavoastră dacă vă apar noi leziuni ale pielii sau dacă apar modificări de aspect ale leziunilor existente în timpul tratamentului sau după.

- Au fost raportate cazuri de cancer, altele decât limfom, la pacienţii cu un anumit tip de afecţiune pulmonară numită Boală Pulmonară Obstructivă Cronică (BPOC) trataţi cu un alt blocant de TNF. Dacă aveţi BPOC, sau sunteţi un mare fumător, trebuie să discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu blocanţi de TNF este adecvat pentru dumneavoastră.

Boli autoimmune

- În cazuri rare, tratamentul cu Humira poate să determine un sindrom asemănător lupusului. Adresaţi-vă medicului dumneavoastră dacă apar simptome cum sunt erupţie trecătoare cutanată persistentă inexplicabilă, febră, dureri articulare sau oboseală.

Copii şi adolescenţi

- Vaccinări: dacă este posibil, copiiitrebuie să fie la zi cu toate vaccinările înainte să utilizeze Humira.

Humira împreună cu alte medicamente

Spuneţi-i medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alt medicament.

Nu trebuie să luați Humira împreună cu medicamentele care conțin următoarele substanțe active din cauza riscului crescut de infecții grave:
- anakinra
- abatacept.

Humira se poate utiliza împreună cu:
- metotrexat
- anumite medicamente anti-reumatice modificatoare de boală (de exemplu sulfasalazină, hidroxiclorochină, leflunomidă şi preparate injectabile pe bază de aur)
- steroizi sau medicamente pentru durere inclusiv medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Dacă aveţi întrebări, vă rugăm să discutaţi cu medicul dumneavoastră.

Sarcină şi alăptare

- Trebuie să luați în considerare utilizarea măsurilor de contracepţie corespunzătoare pentru prevenirea sarcinii şi să continuați să le utilizați pe o perioadă de minim 5 luni după ultima administrare de Humira.
- Dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să aveți un copil, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări privind administrarea acestui medicament.
- Humira poate fi utilizat în timpul unei sarcini numai dacă este necesar.
- În conformitate cu un studiu privind sarcina, nu a existat un risc mai mare de malformații congenitale atunci când mama a primit Humira în timpul sarcinii, comparativ cu mamele cu aceeași boală care nu au primit Humira.
- Humira poate fi utilizat în timpul alăptării.
- Dacă utilizați Humira în perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut să dobândească o infecţie.
- Înaintea administrării oricărui vaccin copilului dumneavoastră, este important să-l anunțați pe medicul copilului dumneavoastră şi pe alți profesioniști din domeniul sănătăţii că aţi utilizat Humira în timpul sarcinii. Pentru mai multe informaţii referitoare la vaccinuri, consultați capitolul “Atenționări şi precauții”.

Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor

Humira poate avea un efect mic asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule, biciclete, sau de a folosi utilaje. După administrarea de Humira pot să apară senzaţia de ameţeală şi tulburări de vedere.

3. Cum să utilizaţi Humira

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Dacă nu sunteţi sigur, întrebaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul.

În tabelul următor sunt prezentate dozele recomandate pentru Humira pentru fiecare dintre indicațiile aprobate.
Medicul dumneavoastră poate să vă prescribe Humira cu o altă concentrație dacă aveți nevoie de o doză diferită.

Poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică, spondilita anchilozantă sau spondiloartrita axială fără dovadă radiologică a spondilitei		
Vârsta sau greutatea	**Cât și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Adulți	40 mg la două săptămâni	În poliartrita reumatoidă, se continuă metotrexatul în timpul utilizării Humira. Dacă medicul dumneavoastră decide că nu este adecvată utilizarea metotrexatului, se poate administra Humira singur. Dacă aveți poliartrită reumatoidă și nu primiți metotrexat împreună cu tratamentul dumneavoastră cu Humira, medicul dumneavoastră poată decide să vă recomande Humira 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Artrita juvenilă idiopatică forma poliarticulară		
Vârsta sau greutatea	**Cât și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Copii, adolescenți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult și adulți	40 mg la două săptămâni	Nu este cazul
Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea de 10 kg până la mai puțin de 30 kg	20 mg la două săptămâni	Nu este cazul

Artrita asociată entezitei		
Vârsta sau greutatea	**Cât și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Copii cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult, adolescenți și adulți	40 mg la două săptămâni	Nu este cazul
Copii cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 15 kg până la mai puțin de 30 kg și adolescenți	20 mg la două săptămâni	Nu este cazul

Psoriazisul în plăci		
Vârsta sau greutatea	**Cât și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Adulți	Prima doză de 80 mg (două injecții a 40 mg într-o zi), urmată de 40 mg la două săptămâni începând cu prima săptămână după prima doză.	Dacă nu aveți un răspuns adecvat, medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.
Copii și adolescenți cu vârsta de la 4 ani până la 17 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult	Prima doză de 40 mg, urmată de 40 mg o săptămână mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.	Nu este cazul
Copii și adolescenți cu vârsta de la 4 ani până la 17 ani cu greutatea de 15 kg până la mai puțin de 30 kg	Prima doză de 20 mg, urmată de 20 mg o săptămână mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 20 mg la două săptămâni.	Nu este cazul

Hidradenita supurativă		
Vârsta sau greutatea	**Cât şi cât de des trebuie luat?**	**Note**
Adulți	Prima doză de 160 mg (patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi, două zile consecutive), urmată de o doză de 80 mg (două injecții a 40 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu. După alte două săptămâni, se continuă cu o doză de 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni, conform recomandărilor medicului dumneavoastră.	Se recomandă să spălaţi zilnic cu un antiseptic zonele afectate.
Adolescenți de la vârsta de 12 până la 17 ani, cu greutatea de 30 kg sau mai mult	Prima doză de 80 mg (două injecții de 40 mg într-o zi), urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg la fiecare două săptămâni.	Dacă nu răspundeți corespunzător la Humira 40 mg la două săptămâni, medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni. Se recomandă să spălaţi zilnic cu un antiseptic zonele afectate.

Boala Crohn		
Vârsta sau greutatea	**Cât şi cât de des trebuie luat?**	**Note**
Copii, adolescenți cu vârsta de la 6 ani, cu greutatea de 40 kg sau mai mult și adulți	Prima doză este de 80 mg (două injecții a 40 mg într-o zi), urmată de 40 mg două săptămâni mai târziu. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid, medicul poate prescrie o doză iniţială de 160 mg (patru injecţii a 40 mg într-o zi sau două injecţii a 40 mg pe zi, timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (două injecții a 40 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.	Medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.
Copii şi adolescenți cu vârsta de la 6 până la 17 ani, cu greutatea mai mică de 40 kg	Prima doză este de 40 mg, urmată de 20 mg după două săptămâni. Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul poate prescrie o doză iniţială de 80 mg (două injecţii a 40 mg într-o zi) urmată de 40 mg după două săptămâni. Ulterior, doza uzuală este de 20 mg la două săptămâni.	Medicul dumneavoastră poate să crească frecvența administrării la 20 mg în fiecare săptămână.

Colita ulcerativă		
Vârsta sau greutatea	**Cât și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Adulți	Prima doză este de 160 mg (patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi, timp de două zile consecutive) urmată de 80 mg (două injecții a 40 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.	Medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg în fiecare săptămână sau 80 mg la două săptămâni.
Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea mai mică de 40 kg	Prima doză de 80 mg (două injecții a 40 mg într-o zi), urmată de 40 mg (o injecție a 40 mg) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.	Trebuie să continuați să luați Humira la doza uzuală, chiar și după ce ați împlinit vârsta de 18 ani.
Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 40 kg sau mai mult	Prima doză de 160 mg (patru injecții a 40 mg într-o zi sau două injecții a 40 mg pe zi timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (două injecții a 40 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 80 mg la două săptămâni.	Trebuie să continuați să luați Humira la doza uzuală, chiar și după ce ați împlinit vârsta de 18 ani.

Uveita non-infecțioasă		
Vârsta sau greutatea	**Cât și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Adulți	Prima doză de 80 mg (două injecții a 40 mg într-o zi), urmată de 40 mg la două săptămâni începând cu prima săptămână după prima doză.	Se poate continua tratamentul cu corticosteroizi sau alte medicamente care influențează sistemul imun în timp ce se utilizează Humira. De asemenea, Humira se poate utiliza singur.
Copii cu vârsta de la 2 ani cu greutatea mai mică de 30 kg și adolescenți	20 mg la două săptămâni	Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie o doză inițială de 40 mg cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală de 20 mg la două săptămâni. Se recomandă ca administrarea Humira să se facă asociat cu metotrexat.
Copii cu vârsta de la 2 ani cu greutatea mai mare de 30 kg și adolescenți	40 mg la două săptămâni	Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie o doză inițială de 80 mg cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală de 40 mg la două săptămâni. Se recomandă ca administrarea Humira să se facă asociat cu metotrexat.

Mod și cale de administrare

Humira se administrează prin injectare sub piele (prin injectare subcutanată).

Instrucțiuni detaliate în legătură cu modul în care se administrează injecția de Humira sunt prezentate la pct. 7 'Administrarea injecției de Humira'.

Dacă utilizaţi mai mult decât trebuie din Humira

Dacă vă administraţi accidental Humira mai des decât v-a indicat medicul dumneavoastră sau farmacistul, anunţaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul şi spuneţi acestora că aţi utilizat mai mult Humira. Purtaţi mereu la dumneavoastră ambalajul exterior de carton al medicamentului, chiar dacă este gol.

Dacă uitaţi să utilizaţi Humira

Dacă uitaţi să vă faceţi o injecţie, trebuie să vă administraţi următoarea doză de Humira imediat ce vă aduceţi aminte. Apoi, administraţi-vă următoarea doză în ziua programată iniţial, ca şi cum nu aţi fi uitat să vă administraţi o doză.

Dacă opriţi utilizarea Humira

Decizia de a opri utilizarea Humira trebuie să se discute cu medicul dumneavoastră. Simptomele dumneavoastră pot să revină după întrerupere.

Dacă aveţi alte întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, întrebaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul.

4. Reacţii adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacţiilor adverse sunt uşoare sau moderate. Totuşi, unele pot fi grave şi pot necesita tratament. Reacţiile adverse pot apărea până la cel puţin 4 luni după ultima injecţie de Humira.

Adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre următoarele manifestări
- erupţie gravă, urticarie sau alte semne de reacţie alergică
- umflarea feţei, a mâinilor, a picioarelor
- dificultăţi la respiraţie, la înghiţire
- dificultate în respiraţie la efort fizic sau în poziţie orizontală sau umflarea picioarelor

Adresaţi-vă cât mai repede medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre următoarele manifestări

- semne de infecţie cum sunt febră, stare de rău, plăgi, probleme dentare, senzaţie de arsură la urinare
- senzaţie de slăbiciune sau de oboseală
- tuse
- zgomote în urechi
- amorţeală
- vedere dublă
- slăbiciune a mâinilor sau a picioarelor
- o inflamaţie sau o rană deschisă care nu se vindecă

- semne şi simptome care sugerează tulburări sanguine cum sunt febră persistentă, vânătăi, sângerări, paloare

Simptomele descrise mai sus pot fi semne ale reacţiilor adverse enumerate mai jos, care au fost observate la administrarea de Humira.

Foarte frecvente (pot să apară la mai mult de 1 persoană din 10)

- reacţii la locul administrării (inclusiv durere, inflamaţie, roşeaţă sau mâncărimi la locul injecţiei)
- infecţii ale căilor respiratorii (inclusiv răceală, secreţii nazale, sinuzită, pneumonie)
- dureri de cap
- dureri abdominale
- greaţă şi vărsături
- erupţie trecătoare pe piele
- dureri musculare şi osoase

Frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 10**)**

- infecţii grave (inclusiv septicemie şi gripă)
- infecții intestinale (inclusiv gastroenterită)
- infecţii ale pielii (inclusiv celulită şi herpes zoster)
- infecţii ale urechii
- infecţii ale gurii (inclusiv infecţii dentare şi abces rece)
- infecţii ale tractului genital
- infecţii ale tractului urinar
- infecţii micotice
- infecţii ale articulaţiilor
- tumori benigne
- cancer de piele
- reacţii alergice (inclusiv alergii sezoniere)
- deshidratare
- modificarea dispoziţiei (inclusiv depresie)
- anxietate
- tulburări ale somnului
- tulburări senzoriale cum sunt furnicături, înţepături sau amorţeli
- migrenă
- compresie a rădăcinii nervoase (inclusiv dureri la nivelul coloanei vertebrale partea inferioară şi dureri de picioare)
- tulburări de vedere
- inflamaţia ochilor
- inflamaţii ale pleoapelor şi umflarea ochilor
- vertij (senzație de amețeală sau de învârtire)
- senzaţie că inima bate repede
- tensiune arterială mare
- roşeaţă
- hematom
- tuse
- astm bronşic
- scurtarea respiraţiei;
- sângerări gastro-intestinale
- dispepsie (indigestie, balonare, arsuri)
- boală de reflux a acidului gastric
- sindrom sicca (inclusiv ochi uscaţi şi gură uscată)
- mâncărime
- erupţie trecătoare pe piele ce cauzează mâncărime

- vânătăi
- inflamaţii ale pielii (ca de exemplu eczemă)
- ruperea unghiilor degetelor de la mâini şi picioare
- transpiraţii abundente
- căderea părului
- apariţia de leziuni noi sau agravarea psoriazisului
- spasme musculare
- sânge în urină
- tulburări renale
- dureri de piept
- edem (umflături)
- febră
- scăderea numărului de trombocite care duce la creşterea riscului de sângerare sau de apariţie a vânătăilor
- tulburări ale vindecării

Mai puţin frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 100)

- infecţii oportuniste (care includ tuberculoză şi alte infecţii care apar atunci când rezistenţa organismului la boli este scăzută)
- infecţii neurologice (inclusiv meningită virală)
- infecţii ale ochilor
- infecţii bacteriene
- diverticulită (inflamaţie şi infecţie ale intestinului gros)
- cancer
- cancer care afectează sistemul limfatic
- melanom
- tulburări ale sistemului imunitar care ar putea afecta plămânii, pielea şi ganglionii limfatici (cel mai frecvent se prezintă ca sarcoidoză)
- vasculită (inflamarea vaselor de sânge)
- tremor (tremurături)
- neuropatie (afecțiune a nervilor)
- accident vascular cerebral
- pierderea auzului, zgomote în urechi
- senzaţie că bătăile inimii sunt neregulate, ca de exemplu lipsa unei bătăi
- tulburări cardiace care pot determina scurtarea respiraţiei sau umflarea gleznelor
- infarct miocardic
- dilatarea peretelui unei artere importante, inflamaţia unei vene şi cheag pe venă, obstrucţia unui vas de sânge
- boli pulmonare care determină scurtarea respiraţiei (inclusiv inflamaţii)
- embolie pulmonară (blocaj al unei artere pulmonare)
- revărsat pleural (acumulare anormală de lichid în spaţiul pleural)
- pancreatită care determină durere puternică abdominală şi de spate
- dificultate la înghiţire
- edem al feței (umflarea feței)
- inflamaţii ale vezicii biliare, pietre în vezica biliară
- ficat gras
- transpiraţii nocturne
- răni
- oboseală musculară neobişnuită
- lupus eritematos sistemic (inclusiv inflamaţia pielii, inimii, plămânului, articulaţiilor şi a altor organe)
- întreruperea somnului
- impotenţă
- inflamaţii

Rare (pot să apară la până la 1 persoană din 1000)

- leucemie (cancer care afectează sângele şi măduva osoasă)
- reacţii alergice severe însoţite de şoc
- scleroză multiplă
- tulburări nervoase (ca de exemplu inflamaţia nervilor optici şi sindrom Guillain-Barré care poate determina slăbiciune musculară, senzaţii anormale, furnicături la nivelul braţelor şi părţii superioare a corpului)
- oprirea pompării sângelui de către inimă
- fibroză pulmonară (cicatrizare a plămânilor)
- perforaţie intestinală (orificiu în intestin)
- hepatită
- reactivarea hepatitei B
- hepatită autoimună (inflamaţia ficatului cauzată de propriul sistem imunitar)
- vasculită cutanată (inflamaţia vaselor de sânge de la nivelul pielii)
- sindrom Stevens-Johnson (simptomele iniţiale includ stare de rău, febră, dureri de cap şi erupţie cutanată)
- edem al feţei (umflare a feței) asociat cu reacţii alergice
- eritem polimorf (erupţie inflamatorie pe piele)
- sindrom asemănător lupusului
- angioedem (umflătură localizată a pielii)
- reacție pe piele de tip lichenoid (erupție roșiatică-purpurie pe piele care produce mâncărime)

Cu frecvență necunoscută (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile)

- limfom hepatosplenic cu celule T (o formă rară de cancer al sângelui care de obicei are rezultat letal)
- carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele)
- Sarcom Kaposi, un cancer rar asociat infecției cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi se manifestă cel mai frecvent sub formă de leziuni vineții pe piele
- insuficienţă hepatică
- agravare a unei afecţiuni numită dermatomiozită (descrisă ca o erupţie pe piele însoţită de slăbiciune musculară)
- creştere în greutate (pentru majoritatea pacienților, creşterea în greutate a fost mică)

Unele reacţii adverse observate la Humira nu au fost însoţite de simptome şi pot fi detectate numai prin teste de laborator. Acestea includ:

Foarte frecvente (pot să apară la mai mult de 1 persoană din 10)

- scăderea numărului de celule albe în sânge
- scăderea numărului de celule roşii în sânge
- creşterea grăsimilor în sânge
- creşterea enzimelor hepatice

Frecvente (pot să apară la până la 1 pacient din 10)

- creşterea numărului de celule albe în sânge
- scăderea numărului de trombocite în sânge
- creşterea acidului uric în sânge
- valori modificate ale sodiului în sânge
- scăderea valorii calciului în sânge
- scăderea valorii fosforului în sânge
- creşterea zahărului în sânge

- creşterea valorilor lactat dehidrogenazei în sânge
- prezenţa autoanticorpilor în sânge
- scăderea valorilor potasiului în sânge

Mai puțin frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 100)

- valori crescute ale bilirubinei în sânge (test de sânge pentru ficat)

Rare (pot să apară la până la 1 pacient din 1000)

- scăderea numărului de celule albe, celule roşii şi de trombocite în sânge

Raportarea reacţiilor adverse
Dacă manifestați orice reacţii adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în Anexa V. Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

5. Cum se păstrează Humira

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

A nu se utiliza acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă/blister/cutie după EXP.

A se păstra la frigider (2°C–8°C). A nu se congela.

A se păstra pen-ul preumplut în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Alternative de păstrare:

Când este necesar (de exemplu, atunci când călătoriți), pen-ul preumplut Humira poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă de maximum 14 zile- asigurați-vă că este protejat de lumină. Odată scos de la frigider pentru a fi păstrat la temperatura camerei, pen-ul preumplut **trebuie să fie utilizat în termen de 14 zile sau aruncat,** chiar dacă a fost pus din nou la frigider.

Trebuie să notaţi data la care aţi scos prima dată pen-ul preumplut din frigider şi data la care pen-ul trebuie aruncat.

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

Ce conţine Humira

Substanţa activă este adalimumab.
Celelalte componente sunt manitol, polisorbat 80 şi apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Humira pen preumplut şi conţinutul ambalajului

Humira 40 mg soluţie injectabilă în pen preumplut este disponibil sub forma unei soluţii sterile de adalimumab 40 mg dizolvat în 0,4 ml.

Pen-ul preumplut de Humira este un pen de unică folosinţă de culoare gri şi violet care conţine o seringă din sticlă cu Humira. Există două capace – unul este gri şi etichetat ‘1’ iar celălalt este violet şi etichetat ‘2’. Există o fereastră pe fiecare parte a pen-ului prin care puteţi vedea soluţia de Humira din interiorul seringii.

Humira pen preumplut este disponibil în ambalaje care pot conţine 1, 2, 4 şi 6 pen-uri preumplute. Cutia cu un pen preumplut conţine 2 tampoane cu alcool (1 de rezervă). Pentru cutiile cu 2, 4 şi 6 pen-uri preumplute, fiecare pen preumplut are 1 tampon cu alcool. Este posibil să nu fie comercializate toate dimensiunile de ambalaj.

Humira poate fi disponibil sub formă de flacon, de seringă preumplută şi/sau de pen preumplut.

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

Fabricantul

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

Pentru orice informaţii despre acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţii locali ai deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

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

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

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

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

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

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

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

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

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

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

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

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor 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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: http://www.ema.europa.eu.

Pentru a asculta o variantă a acestui prospect sau pentru a solicita un exemplar al acestui prospect <transpus în Braille>, <scris cu litere mai mari> sau< în varianta audio> contactaţi reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

7. Administrarea injecției de Humira

- Următoarele instrucţiuni vă explică modul în care vă puteţi administra subcutanat singur Humira folosind un pen preumplut. În primul rând citiţi cu atenţie instrucţiunile şi urmaţi-le pas cu pas.

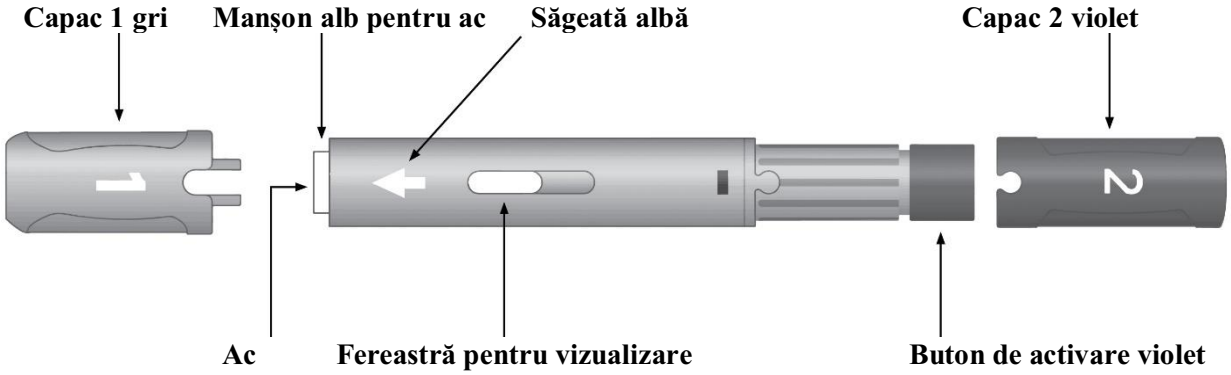
- Medicul dumneavoastră sau asistentul/asistenta vă va învăţa tehnica auto-administrării.

- Nu încercaţi să vă auto-administraţi injecţia până când nu sunteţi sigur că înţelegeţi cum trebuie pregătită şi realizată injecţia.

- După o pregătire corespunzătoare, injecţia poate fi auto-administrată sau administrată de o altă persoană, de exemplu un membru al familiei sau un prieten.

- Utilizați numai un pen preumplut pentru o injecție.

Humira pen preumplut



Nu utilizați pen-ul preumplut și contactați medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă

- lichidul este tulbure, decolorat, sau are flocoane sau particule în el
- s-a depăşit data expirării (EXP)
- lichidul a fost congelat sau a fost lăsat în lumina directă a soarelui
- pen-ul preumplut a fost lovit sau deteriorat.

Nu îndepărtați capacul decât înainte de administrarea injecției. A nu se lăsa Humira la vederea şi îndemâna copiilor

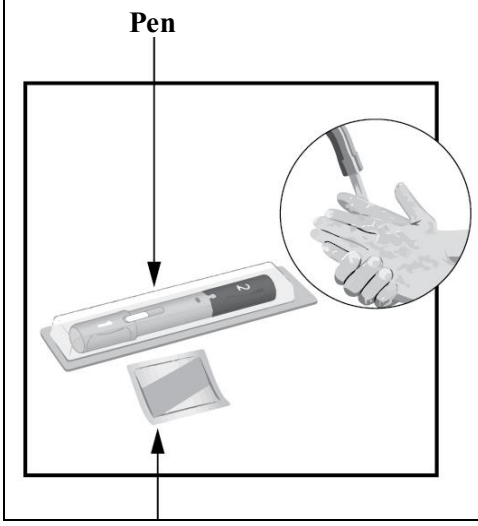
PASUL 1

Luați Humira din frigider.

Lăsați Humira la temperatura camerei timp de **15 până la 30 minute** înainte de administrarea injecției.

- **Nu** îndepărtați capacele gri şi violet în timp ce Humira este lăsat să ajungă la temperatura camerei
- **Nu** încălziți Humira în niciun alt mod. De exemplu, **nu** încălziți în cuptorul cu microunde sau în apă fierbinte

PASUL 2



Verificați data expirării (EXP). **Nu** utilizați pen-ul preumplut dacă s-a depăşit data expirării (EXP).

Puneți pe o suprafață curată şi plană

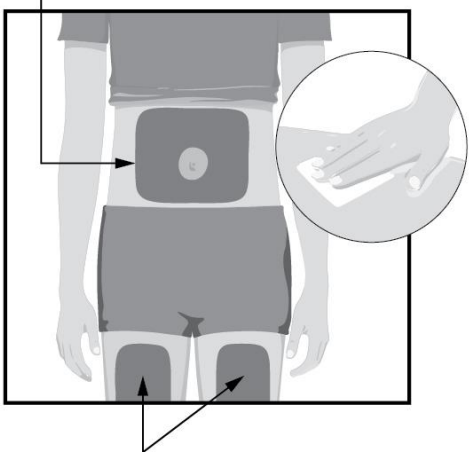
- 1 pen preumplut de utilizare unică şi
- 1 tampon cu alcool

Spălați-vă pe mâini şi uscați mâinile.

Tampon cu alcool

PASUL 3

Zone pentru administrarea injecției



Zone pentru administrarea injecției

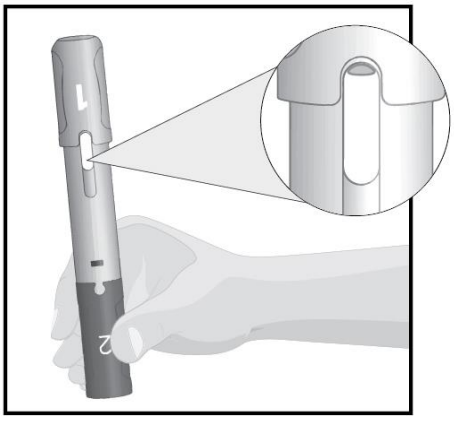
Alegeți un loc pentru administrarea injecției:

- Pe partea din față a coapselor sau
- Pe burtă (abdomen) la cel puțin 5 cm de la ombilic (buric)
- La cel puțin 3 cm de la ultimul loc de injectare

Ștergeți locul de injectare cu tamponul de alcool printr-o mișcare circulară.

- **Nu** injectați prin haine
- **Nu** injectați în pielea care este inflamată, rănită, roșie, tare, plină de cicatrici, are vergeturi, sau în zone cu plăci de psoriazis

PASUL 4



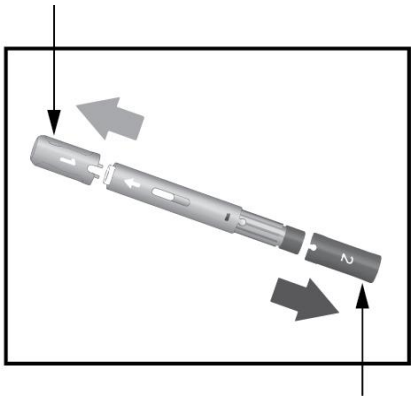
Țineți pen-ul preumplut cu capacul 1 gri îndreptat în sus.

Verificați fereastra pentru vizualizare.

- Este normal să vedeți 1 sau mai multe bule în fereastră
- Asigurați-vă că lichidul este limpede și incolor
- **Nu** folosiți pen-ul preumplut în cazul în care lichidul este tulbure sau are particule
- **Nu** folosiți pen-ul preumplut în cazul în care acesta a fost lovit sau deteriorat**.**

PASUL 5

Capac 1



Capac 2

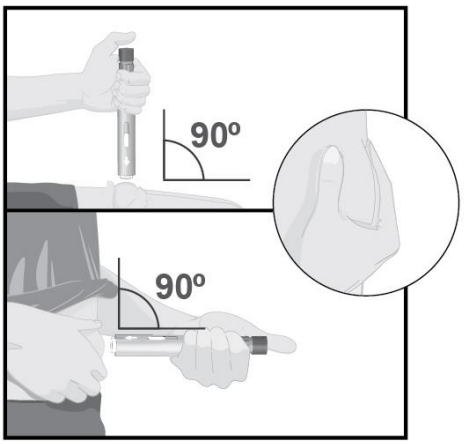
Trageți drep capacul 1 gri. Aruncați capacul. Nu reacoperiți.

- Verificați dacă apărătoarea de ac mică și neagră a seringii a fost îndepărtată împreună cu capacul
- Este normal să vedeți că ies câteva picături de lichid prin ac

Trageți drept capacul 2 violet. Aruncați capacul. Nu reacoperiți.
Pen-ul preumplut este acum gata pentru utilizare.

Rotiți pen-ul preumplut, astfel încât săgeta albă să fie îndreptată spre locul de injectare.

PASUL 6



Prindeți pielea la locul pentru injecție cu cealaltă mână astfel încât să formeze o zonă ridicată și țineți ferm până când injectarea este completă.

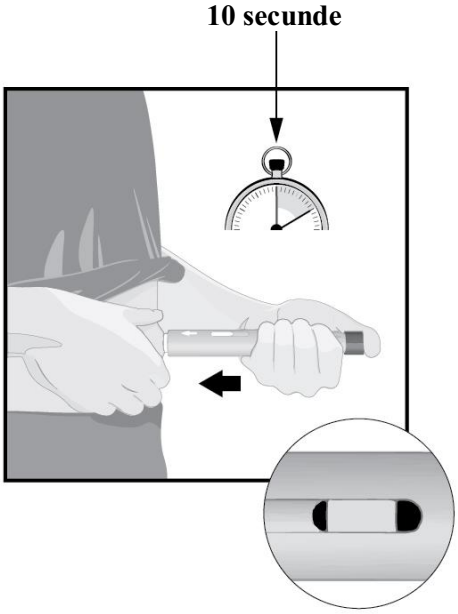
Îndreptați săgeata albă spre locul de injectare (coapsă sau abdomen).

Aplicați capătul alb în unghi drept **(unghi de 90˚)** față de locul de injectare.

Țineți pen-ul preumplut, astfel încât să puteți vedea fereastra pentru vizualizare.

Nu apăsați butonul de activare violet până când nu sunteți gata să injectați.

PASUL 7



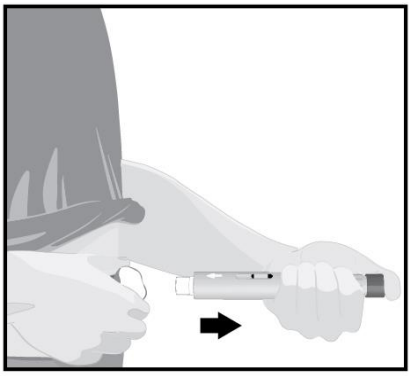
Împingeți ferm pen-ul preumplut în jos față de locul de injectare înainte să începeți injectarea.
Țineți apăsat în jos pentru a împiedica pen-ul preumplut să se îndepărteze de piele în timpul injectării.

Apăsați butonul de activare violet și numărați rar timp de **10** secunde.

- Un "**clic**" puternic va semnala începerea injecției
- **Continuați să împingeți ferm** pen-ul preumplut în jos față de locul de injectare până când injectarea este completă.

Injectarea este completă atunci când indicatorul galben nu se mai mișcă.

PASUL 8



Atunci când injecția este finalizată, trageți încet din piele pen-ul preumplut. Apărătoarea alba a acului va acoperi vârful acului.

- Este normal să apară o cantitate mică de lichid la locul injecției

În cazul în care la locul injecției sunt mai mult de câteva picături de lichid, contactați medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacistul.

După terminarea injecției, puneți un tampon de vată sau o bucată de tifon pe piele, peste locul injecției.

- **Nu** frecați locul injecției
- Este normal să apară o ușoară sângerare la locul injecției

PASUL 9

Aruncați pen-ul preumplut utilizat într-un container special de eliminare a deşeurilor conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.

- **Nu** reciclați sau aruncați pen-ul preumplut în gunoiul menajer
- Nu lăsați **niciodată** pen-ul preumplut şi containerul special de eliminare a deşeurilor la vederea şi îndemâna copiilor

Capacele, tamponul cu alcool, tamponul de vată sau bucata de tifon, blister-ul și ambalajul pot fi aruncate în gunoiul menajer.

Prospect: Informaţii pentru pacient

Humira 80 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută
adalimumab

Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament deoarece acesta conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.
- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
- Medicul dumneavoastră vă va da de asemenea un **Card de avertizare al Pacientului** care conţine informaţii importante privind siguranţa, informaţii de care aveţi nevoie pentru a fi atenţionaţi înainte de a utiliza Humira şi în timpul tratamentului cu Humira. Păstraţi asupra dumneavoastră acest **Card de avertizare al pacientului**.
- Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală cu ale dumneavoastră.
- Dacă aveţi orice reacţie adversă spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului. Aceasta include orice posibilă reacţie adversă nemenţionată în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiţi în acest prospect:

1. Ce este Humira şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Humira
3. Cum să utilizaţi Humira
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează Humira
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii
7. Administrarea injecției de Humira

1. Ce este Humira şi pentru ce se utilizează

Humira conţine substanţa activă adalimumab.

Humira este utilizat pentru a trata
- Poliartrita reumatoidă
- Psoriazisul în plăci
- Hidradenita supurativă
- Boala Crohn
- Colita ulcerativă
- Uveita non-infecţioasă

Substanța activă din Humira, adalimumab, este un anticorp monoclonal uman. Anticorpii monoclonali sunt proteine care se leagă de o țintă specifică.

Ținta adalimumab este o proteină denumită factor de necroză tumorală (TNFα), care este implicată în sistemul imun (de apărare) și este prezentă în concentrații mari în bolile inflamatorii enumerate mai sus. Prin legarea de la TNFα, Humira scade procesul inflamator din cadrul acestor boli.

Poliartrită reumatoidă

Poliartrita reumatoidă este o boală inflamatorie a articulaţiilor.

Humira se utilizează în tratamentul poliartritei reumatoide forma moderată până la severă la adulţi. Este posibil să vi se administreze întâi alte medicamente care modifică evoluția bolii, cum este metotrexat. Dacă nu veți răspunde suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Humira

Humira poate fi de asemenea folosit pentru a trata poliartrita reumatoidă activă, severă şi progresivă fără să se fi administrat anterior tratament cu metotrexat.

Tratamentul cu Humira poate să încetinească leziunile articulaţiilor determinate de boala inflamatorie şi le poate ajuta să se mobilizeze mai uşor.

Medicul dumneavoastră va decide dacă Humira trebuie utilizat împreună cu metotrexat sau singur.

Psoriazis în plăci

Psoriazisul în plăci este o afecţiune a pielii care determină zone de piele roşii, cu coji, cu cruste acoperite cu solzi argintii. Psoriazisul în plăci poate afecta de asemenea unghiile, făcându-le să se sfărâme, să devină îngroşate şi să se desfacă de pe patul unghiei, ceea ce poate fi dureros.

Humira se utilizează pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulţi.

Hidradenită supurativă

Hidradenita supurativă (uneori numită acnee inversă) este o afecţiune inflamatorie cronică şi adesea dureroasă a pielii. Simptomele pot include noduli (proeminenţe tari) şi abcese (furuncule) din care poate să curgă puroi. Acestea afectează mai frecvent anumite zone ale pielii, cum ar fi sub sâni, axile, coapse, zona inghinală şi fese. Cicatrizarea poate să apară în zonele afectate.

Humira se utilizează pentru tratamentul
- hidradenitei supurative moderată până la severă la adulți și
- hidradenitei supurative moderată până la severă la adolescenți cu vârsta între 12 și 17 ani.

Humira poate reduce numărul de noduli și abcese determinate de boală precum și durerea care se asociază adesea bolii. Este posibil să vi se administreze iniţial alte medicamente. Dacă nu veți răspunde suficient bine la aceste medicamente, vi se va administra Humira.

Boală Crohn

Boala Crohn este o afecţiune inflamatorie a tractului digestiv.

Humira se utilizează în tratamentul:
- bolii Crohn moderată până la severă la adulţi şi
- bolii Crohn moderată până la severă la copii și adolescenți cu vârsta între 6 ani și 17 ani

Este posibil să vi se administreze iniţial alte medicamente. Dacă nu răspundeţi suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Humira.

Colită ulcerativă

Colita ulcerativă este o afecţiune inflamatorie a intestinului gros.

Humira se utilizează în tratamentul
- colitei ulcerative moderată până la severă la adulți și
- colitei ulcerative moderată până la severă la copii și adolescenți de la vârsta de 6 până la 17 ani

Este posibil să vi se administreze iniţial alte medicamente. Dacă nu veți răspunde suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Humira.

Uveită non-infecţioasă

Uveita non-infecţioasă este o boală inflamatorie care afectează anumite părți ale ochiului.

Humira se utilizează pentru tratamentul

- uveitei non-infecţioase cu inflamaţie care afectează partea din spate a ochiului la adulți
- uveitei cronice non-infecțioase cu inflamație carea afectează partea din față a ochilor la copii cu vârsta de la 2 ani

Această inflamaţie poate să determine o scădere a vederii și/sau prezența flocoanelor în ochi (puncte negre sau linii subțiri care se mișcă peste câmpul vizual). Humira acționează prin reducerea acestei inflamații. Este posibil să vi se administreze inițial alte medicamente. Dacă nu veți răspunde suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Humira.

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Humira

Nu utilizaţi Humira:

- dacă sunteţi alergic la adalimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

- dacă aveţi tuberculoză activă sau alte infecţii grave (vezi "Atenţionări şi precauţii"). Este important să-i spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveţi simptome ale unei infecţii, de exemplu febră, plăgi, senzaţie de oboseală, probleme dentare.

- dacă aveţi insuficienţă cardiacă moderată sau severă. Este important să-i comunicaţi medicului dumneavoastră dacă aţi avut sau aveţi o afecţiune gravă de inimă (vezi "Atenţionări şi precauţii").

Atenţionări şi precauţii:

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte să utilizaţi Humira

<u>Reacţii alergice</u>

- În cazul în care prezentaţi reacţii alergice cu simptome precum presiune toracică, respiraţie şuierătoare, ameţeli, umflături sau erupţii cutanate întrerupeţi injecţiile cu Humira şi adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră deoarece, în cazuri rare, aceste reacții pot pune viața în pericol.

<u>Infecţii</u>

- Dacă aveţi o infecţie, inclusiv o infecţie de lungă durată sau o infecție a unei părți a corpului (de exemplu, o ulceraţie a membrului inferior) spuneţi medicului dumneavoastră înainte de a începe să luați Humira. Dacă nu sunteți sigur, contactaţi-l pe medicul dumneavoastră.

- Puteţi face mai uşor infecţii în timpul tratamentului cu Humira. Acest risc creşte dacă aveți probleme cu plămânii. Aceste infecţii pot fi grave și includ:

    - tuberculoză

    - infecţii determinate de virusuri, ciuperci, paraziţi sau bacterii

    - infecție severă în sânge (sepsis)

În rare cazuri, aceste infecții vă pot pune viaţa în pericol. Este important să-i spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveți simptome precum febră, plăgi, senzaţie de oboseală, probleme dentare. Medicul dumneavoastră vă poate spune să întrerupeți pentru o perioadă de timp Humira.

- Spuneţi-i medicului dumneavoastră dacă locuiți sau călătoriți în zone unde sunt foarte frecvente infecțiile cu ciuperci (de exemplu, histoplasmoza, coccidioidomicoza sau blastomicoza).

- Spuneţi-i medicului dumneavoastră dacă aveţi antecedente de infecţii recidivante sau alte afecţiuni care cresc riscul de infecţii.

- Dacă aveţi mai mult de 65 ani puteţi fi mai susceptibil la infecţii în timpul tratamentului cu Humira. Dumneavoastră şi medicul dumneavoastră trebuie să acordaţi o atenţie deosebită semnelor de infecţie în timpul tratamentului cu Humira. Este important să spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveţi simptome de infecţie cum sunt: febră, răni, oboseală sau probleme dentare.

Tuberculoza

- Este foarte important să-i spuneţi medicului dumneavoastră dacă aţi avut vreodată tuberculoză sau dacă aţi fost în contact direct cu cineva care a avut tuberculoză. Nu utilizați Humira dacă aveți tuberculoză activă.

    - Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienţii trataţi cu Humira, medicul dumneavoastră vă va investiga în ceea ce priveşte semnele şi simptomele de tuberculoză înainte de iniţierea tratamentului cu Humira. Aceasta va include o evaluare medicală amănunțită, inclusiv istoricul dumneavoastră medical şi teste adecvate (de exemplu o radiografie toracică şi un test la tuberculină). Efectuarea şi rezultatele acestor teste trebuie înregistrate pe **Cardul dumneavoastră de avertizare**.
    - Tuberculoza se poate dezvolta în timpul tratamentului, chiar dacă ați urmat un tratament pentru prevenirea tuberculozei.
    - Dacă pe parcursul tratamentului sau după încheierea acestuia, apar simptome de tuberculoză (de exemplu tuse care nu mai trece, pierdere în greutate, lipsă de energie, febră uşoară), sau orice alte infecţii, comunicaţi acest lucru imediat medicului dumneavoastră.

Hepatita B

- Spuneţi-i medicului dumneavoastră dacă sunteţi purtător al virusului hepatitei B (VHB), dacă aveţi hepatită B activă sau credeţi că aveţi un risc crescut să dobândiţi VHB.

    - Medicul dumneavoastră trebuie să vă efectueze teste pentru HVB. La pacienții purtători ai VHB, Humira poate determina ca virusul să devină din nou activ.
    - Rar, în unele cazuri, în special dacă luaţi alte medicamente care inhibă sistemul imun, reactivarea VHB poate pune viaţa în pericol.

Intervenții chirurgicale sau dentare

- Dacă sunteţi programat să efectuaţi intervenţii chirurgicale sau dentare informaţi-vă medicul că sunteţi sub tratament cu Humira. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu Humira.

Boală demielinizantă

- Dacă aveţi sau dezvoltaţi o boală demileinizantă (o boală care afectează învelişul izolator din jurul nervilor, cum este scleroza multiplă), medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fiţi tratat cu Humira sau să continuaţi să fiţi trataţi cu Humira. Spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă aveţi simptome cum sunt modificări ale vederii dumneavoastră, slăbiciune a mâinilor sau picioarelor sau amorţeli sau furnicături în orice parte a corpului.

Vaccinări

- Anumite vaccinuri pot determina infecţii şi nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Humira.
    - Discutaţi cu medicul dumneavoastră înainte de a vi se administra orice vaccin.
    - Anterior începerii tratamentului cu Humira, dacă este posibil, se recomandă să li se administreze copiilor toate vaccinurile programate pentru vârsta lor
    - Dacă aţi utilizat Humira pe perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecţii timp de cel puţin cinci luni după ultima doză de Humira pe care aţi utilizat-o în timpul sarcinii. Este important să-l anunțați pe medicul copilului dumneavoastră și pe alți profesioniști din domeniul sănătății că aţi utilizat Humira în timpul sarcinii, astfel ca ei să poată decide când ar trebui să primească copilul dumneavoastră orice vaccin.

Insuficienţă cardiacă

- Dacă aveți insuficienţă cardiacă uşoară și sunteți tratat cu Humira, starea insuficienței cardiace trebuie monitorizată atent de către medicul dumneavoastră. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut probleme grave ale inimii. Dacă aveți simptome noi sau agravate de insuficienţă cardiacă (de exemplu dificultăţi în respiraţie sau umflarea picioarelor), trebuie să-l contactați imediat pe medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă puteți să utilizați Humira.

Febră, vânătăi, sângerări sau paloare

- La unii pacienţi, organismul poate să nu mai producă suficiente celule sanguine care luptă contra infecţiilor sau ajută în oprirea sângerărilor. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului. Dacă aveți febră persistentă, vânătăi uşoare sau sângerați foarte uşor ori sunteți foarte palid, anunţaţi medicul imediat.

Cancer

- Au existat foarte rare cazuri de anumite forme de cancer la copii şi adulţi trataţi cu Humira sau cu alţi blocanţi ai TNF.

    - Persoanele cu poliartrită reumatoidă mai severă care au avut afecţiunea timp îndelungat, au un risc mai mare decât media de dezvoltare a limfomului (un cancer care afectează sistemul limfatic) şi a leucemiei (un cancer care afectează sângele şi măduva osoasă).
    - Dacă utilizaţi Humira poate să crească riscul apariţiei limfomului, leucemiei, sau a altor tipuri de cancer. Rareori, la pacienţii care utilizează Humira, s-a observat un tip mai puțin frecvent și sever de limfom. Unii dintre acei pacienţi erau trataţi de asemenea cu azatioprină sau 6-mercaptopurină.
    - Spuneţi-i medicului dumneavoastră dacă utilizaţi azatioprină sau 6-mercaptopurină concomitent cu Humira.
    - Au fost observate cazuri de cancer de piele de tip non-melanom la pacienţii care utilizează Humira.
    - Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă vă apar noi leziuni ale pielii sau dacă apar modificări de aspect ale leziunilor existente în timpul tratamentului sau după.

- Au fost raportate cazuri de cancer, altele decât limfom, la pacienţii cu un anumit tip de afecţiune pulmonară numită Boală Pulmonară Obstructivă Cronică (BPOC) trataţi cu un alt blocant de TNF. Dacă aveţi BPOC, sau sunteţi un mare fumător, trebuie să discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu blocanţi de TNF este adecvat pentru dumneavoastră.

Boli autoimmune

- În cazuri rare, tratamentul cu Humira poate să determine un sindrom asemănător lupusului. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă apar simptome cum sunt erupție trecătoare cutanată persistentă inexplicabilă, febră, dureri articulare sau oboseală.

Copii şi adolescenţi

- Vaccinări: dacă este posibil, copiii trebuie să fie la zi cu toate vaccinările înainte să utilizeze Humira.

Humira împreună cu alte medicamente

Spuneţi-i medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alt medicament.

Nu trebuie să luați Humira împreună cu medicamentele care conțin următoarele substanțe active din cauza riscului crescut de infecții grave:
- anakinra
- abatacept.

Humira se poate utiliza împreună cu:
- metotrexat
- anumite medicamente anti-reumatice modificatoare de boală (de exemplu sulfasalazină, hidroxiclorochină, leflunomidă şi preparate injectabile pe bază de aur)
- steroizi sau medicamente pentru durere inclusiv medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Dacă aveţi întrebări, vă rugăm să discutaţi cu medicul dumneavoastră.

Sarcină şi alăptare

- Trebuie să luați în considerare utilizarea măsurilor de contracepţie corespunzătoare pentru prevenirea sarcinii şi să continuați să le utilizați pe o perioadă de minim 5 luni după ultima administrare de Humira.
- Dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să aveți un copil, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări privind administrarea acestui medicament.
- Humira poate fi utilizat în timpul unei sarcini numai dacă este necesar.
- În conformitate cu un studiu privind sarcina, nu a existat un risc mai mare de malformații congenitale atunci când mama a primit Humira în timpul sarcinii, comparativ cu mamele cu aceeași boală care nu au primit Humira.
- Humira poate fi utilizat în timpul alăptării.
- Dacă utilizați Humira în perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut să dobândească o infecţie.
- Înaintea administrării oricărui vaccin copilului dumneavoastră, este important să-l anunțați pe medicul copilului dumneavoastră și pe alți profesioniști din domeniul sănătății că ați utilizat Humira în timpul sarcinii. Pentru mai multe informaţii referitoare la vaccinuri, vedeți capitolul “Atenționări și precauții”.

Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor

Humira poate avea un efect mic asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule, biciclete, sau de a folosi utilaje. După administrarea de Humira pot să apară senzaţia de ameţeală şi tulburări de vedere.

3. Cum să utilizaţi Humira

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Dacă nu sunteţi sigur, întrebaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul.

În tabelul următor sunt prezentate dozele recomandate pentru Humira pentru fiecare dintre indicațiile aprobate. Medicul dumneavoastră poate să vă prescrie altă concentrație dacă aveți nevoie de o altă doză.

Poliartrita reumatoidă		
Vârsta sau greutatea	**Cât și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Adulți	40 mg la două săptămâni	În poliartrita reumatoidă, se continuă metotrexatul în timpul utilizării Humira. Dacă medicul dumneavoastră decide că nu este adecvată utilizarea metotrexatului, se poate administra Humira singur. Dacă aveți poliartrită reumatoidă și nu primiți metotrexat împreună cu tratamentul dumneavoastră cu Humira, medicul dumneavoastră poată decide să vă recomande Humira 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Psoriazisul în plăci		
Vârsta sau greutatea	**Cât și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Adulți	Prima doză de 80 mg (o injecție a 80 mg într-o zi), urmată de 40 mg la două săptămâni începând cu prima săptămână după prima doză.	Dacă nu aveți un răspuns adecvat, medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Hidradenita supurativă		
Vârsta sau greutatea	**Cât și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Adulți	Prima doză de 160 mg (două injecții a 80 mg într-o zi sau o injecție a 80 mg pe zi, două zile consecutive), urmată de o doză de 80 mg (o injecție a 80 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu. După alte două săptămâni, se continuă cu o doză de 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni, conform recomandărilor medicului dumneavoastră.	Se recomandă să spălaţi zilnic cu un antiseptic zonele afectate.
Adolescenți cu vârsta între 12 și 17 ani, cu greutatea de 30 kg sau mai mult	Prima doză de 80 mg (o injecție de 80 mg într-o zi), urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg la fiecare două săptămâni.	Dacă nu răspundeți corespunzător la Humira 40 mg la două săptămâni, medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

		Se recomandă să spălaţi zilnic cu un antiseptic zonele afectate.

Boala Crohn		
Vârsta sau greutatea	**Cât şi cât de des trebuie luat?**	**Note**
Copii, adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste și, care cântăresc 40 kg sau mai mult și adulți	Prima doză este de 80 mg (o injecție a 80 mg într-o zi), urmată de 40 mg două săptămâni mai târziu. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid, medicul poate prescrie o doză iniţială de 160 mg (două injecţii a 80 mg într-o zi sau o injecţie a 80 mg pe zi, timp de 2 zile consecutive), urmată de 80 mg (o injecție a 80 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.	Medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.
Copii și adolescenți cu vârsta între 6 și 17 ani, care cântăresc mai puțin de 40 kg	Prima doză este de 40 mg, urmată de 20 mg după două săptămâni. Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul poate prescrie o doză iniţială de 80 mg (o injecţie a 80 mg într-o zi) urmată de 40 mg după două săptămâni. Ulterior, doza uzuală este de 20 mg la două săptămâni.	Medicul dumneavoastră poate să crească frecvența administrării la 20 mg în fiecare săptămână.

Colita ulcerativă		
Vârsta sau greutatea	**Cât şi cât de des trebuie luat?**	**Note**
Adulți	Prima doză este de 160 mg (două injecții a 80 mg într-o zi sau o injecție a 80 mg pe zi, timp de două zile consecutive) urmată de 80 mg (o injecție a 80 mg într-o zi) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.	Medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.
Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea mai mică de 40 kg	Prima doză de 80 mg (o injecție a 80 mg într-o zi), urmată de 40 mg (o injecție a 40 mg) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.	Trebuie să continuați să luați Humira la doza uzuală, chiar și după ce ați împlinit vârsta de 18 ani.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 40 kg sau mai mult	Prima doză de 160 mg (două injecții a 80 mg într-o zi sau două injecții a 80 mg pe zi, timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (două) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 80 mg la două săptămâni.	Trebuie să continuați să luați Humira la doza uzuală, chiar și după ce ați împlinit vârsta de 18 ani.

Uveita non-infecțioasă		
Vârsta sau greutatea	**Cât și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Adulți	Prima doză de 80 mg (o injecție a 80 mg într-o zi), urmată de 40 mg la două săptămâni începând cu prima săptămână după prima doză.	Se poate continua tratamentul cu corticosteroizi sau alte medicamente care influențează sistemul imun în timp ce se utilizează Humira. De asemenea, Humira se poate utiliza singur.
Copii cu vârsta de la 2 ani cu greutatea mai mică de 30 kg și adolescenți	20 mg la două săptămâni	Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie o doză inițială de 40 mg cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală de 20 mg la două săptămâni. Se recomandă ca administrarea Humira să se facă asociat cu metotrexat.
Copii cu vârsta de la 2 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult și adolescenți	40 mg la două săptămâni	Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie o doză inițială de 80 mg cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală de 40 mg la două săptămâni. Se recomandă ca administrarea Humira să se facă asociat cu metotrexat.

Mod și cale de administrare

Humira se administrează prin injectare sub piele (prin injectare subcutanată).

Instrucțiuni detaliate în legătură cu modul în care se administrează injecția de Humira sunt prezentate la pct. 7 'Administrarea injecției de Humira'.

Dacă utilizaţi mai mult decât trebuie din Humira

Dacă vă administraţi accidental Humira mai des decât v-a indicat medicul dumneavoastră sau farmacistul, anunţaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul şi spuneţi acestora că aţi utilizat mai mult Humira. Purtaţi mereu la dumneavoastră ambalajul exterior de carton, chiar dacă este gol.

Dacă uitaţi să utilizaţi Humira

Dacă uitaţi să vă faceţi o injecţie, trebuie să vă administraţi următoarea doză de Humira imediat ce vă aduceţi aminte. Apoi administraţi-vă următoarea doză în ziua programată iniţial, ca şi cum nu aţi fi uitat să vă administraţi o doză.

Dacă opriţi utilizarea Humira

Decizia de a opri utilizarea Humira trebuie să se discute cu medicul dumneavoastră. Simptomele dumneavoastră pot să revină după întrerupere.

Dacă aveţi alte întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, întrebaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul.

4. Reacţii adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacţiilor adverse sunt uşoare sau moderate. Totuşi, unele pot fi grave şi pot necesita tratament. Reacţiile adverse pot apărea până la cel puţin 4 luni după ultima injecţie de Humira.

Adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre următoarele manifestări

- erupţie gravă, urticarie sau alte semne de reacţie alergică
- umflarea feţei, a mâinilor, a picioarelor
- dificultăţi la respiraţie, la înghiţire
- dificultate în respiraţie la efort fizic sau în poziţie orizontală sau umflarea picioarelor

Adresaţi-vă cât mai repede medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre următoarele manifestări

- semne de infecţie cum sunt febră, stare de rău, plăgi, probleme dentare, senzaţie de arsură la urinare
- senzaţie de slăbiciune sau de oboseală
- tuse
- zgomote în urechi
- amorţeală
- vedere dublă
- slăbiciune a mâinilor sau a picioarelor
- o inflamaţie sau o rană deschisă care nu se vindecă
- semne şi simptome care sugerează tulburări sanguine cum sunt febră persistentă, vânătăi, sângerări, paloare

Simptomele descrise mai sus pot fi semne ale reacţiilor adverse enumerate mai jos, care au fost observate la administrarea de Humira.

Foarte frecvente (pot să apară la mai mult de 1 persoană din 10)

- reacţii la locul administrării (inclusiv durere, inflamaţie, roşeaţă sau mâncărimi la locul injecţiei)
- infecţii ale căilor respiratorii (inclusiv răceală, secreţii nazale, sinuzită, pneumonie)
- dureri de cap
- dureri abdominale
- greaţă şi vărsături
- erupţie trecătoare pe piele
- dureri musculare şi osoase

Frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 10**)**

- infecţii grave (inclusiv septicemie şi gripă)
- infecții intestinale (inclusiv gastroenterită)
- infecţii ale pielii (inclusiv celulită şi herpes zoster)
- infecţii ale urechii
- infecţii ale gurii (inclusiv infecţii dentare şi abces rece)
- infecţii ale tractului genital
- infecţii ale tractului urinar
- infecţii micotice
- infecţii ale articulaţiilor
- tumori benigne
- cancer de piele
- reacţii alergice (inclusiv alergii sezoniere)
- deshidratare
- modificarea dispoziţiei (inclusiv depresie)
- anxietate
- tulburări ale somnului
- tulburări senzoriale cum sunt furnicături, înţepături sau amorţeli
- migrenă
- compresie a rădăcinii nervoase (inclusiv dureri la nivelul coloanei vertebrale partea inferioară şi dureri de picioare)
- tulburări de vedere
- inflamaţia ochilor
- inflamaţii ale pleoapelor şi umflarea ochilor
- vertij (senzație de amețeală sau de învârtire)
- senzaţie că inima bate repede
- tensiune arterială mare
- roşeaţă
- hematom
- tuse
- astm bronşic
- scurtarea respiraţiei;
- sângerări gastro-intestinale
- dispepsie (indigestie, balonare, arsuri)
- boală de reflux a acidului gastric
- sindrom sicca (inclusiv ochi uscaţi şi gură uscată)
- mâncărime
- erupţie trecătoare pe piele ce cauzează mâncărime
- vânătăi
- inflamaţii ale pielii (ca de exemplu eczemă)
- ruperea unghiilor degetelor de la mâini şi picioare
- transpiraţii abundente
- căderea părului
- apariţia de leziuni noi sau agravarea psoriazisului
- spasme musculare
- sânge în urină
- tulburări renale
- dureri de piept
- edem (umflături)
- febră
- scăderea numărului de trombocite care duce la creşterea riscului de sângerare sau de apariţie a vânătăilor
- tulburări ale vindecării

Mai puţin frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 100)

- infecţii oportuniste (care includ tuberculoză şi alte infecţii care apar atunci când rezistenţa organismului la boli este scăzută)
- infecţii neurologice (inclusiv meningită virală)
- infecţii ale ochilor
- infecţii bacteriene
- diverticulită (inflamaţie şi infecţie ale intestinului gros)
- cancer
- cancer care afectează sistemul limfatic
- melanom
- tulburări ale sistemului imunitar care ar putea afecta plămânii, pielea şi ganglionii limfatici (cel mai frecvent se prezintă ca sarcoidoză)
- vasculită (inflamarea vaselor de sânge)
- tremor (tremurături)
- neuropatie (afecțiune a nervilor)
- accident vascular cerebral
- pierderea auzului, zgomote în urechi
- senzaţie că bătăile inimii sunt neregulate, ca de exemplu lipsa unei bătăi
- tulburări cardiace care pot determina scurtarea respiraţiei sau umflarea gleznelor
- infarct miocardic
- dilatarea peretelui unei artere importante, inflamaţia unei vene şi cheag pe venă, obstrucţia unui vas de sânge
- boli pulmonare care determină scurtarea respiraţiei (inclusiv inflamaţii)
- embolie pulmonară (blocaj al unei artere pulmonare)
- revărsat pleural (acumulare anormală de lichid în spaţiul pleural)
- pancreatită care determină durere puternică abdominală şi de spate
- dificultate la înghiţire
- edem al feţei (umflarea feței)
- inflamaţii ale vezicii biliare, pietre în vezica biliară
- ficat gras
- transpiraţii nocturne
- răni
- oboseală musculară neobişnuită
- lupus eritematos sistemic (inclusiv inflamaţia pielii, inimii, plămânului, articulaţiilor şi a altor organe)
- întreruperea somnului
- impotenţă
- inflamaţii

Rare (pot să apară la până la 1 persoană din 1000)

- leucemie (cancer care afectează sângele şi măduva osoasă)
- reacţii alergice severe însoţite de şoc
- scleroză multiplă
- tulburări nervoase (ca de exemplu inflamaţia nervilor optici şi sindrom Guillain-Barré care poate determina slăbiciune musculară, senzaţii anormale, furnicături la nivelul braţelor şi părţii superioare a corpului)
- oprirea pompării sângelui de către inimă
- fibroză pulmonară (cicatrizare a plămânilor)
- perforaţie intestinală (orificiu în intestin)
- hepatită
- reactivarea hepatitei B
- hepatită autoimună (inflamaţia ficatului cauzată de propriul sistem imunitar)

- vasculită cutanată (inflamaţia vaselor de sânge de la nivelul pielii)
- sindrom Stevens-Johnson (simptomele iniţiale includ stare de rău, febră, dureri de cap şi erupţie cutanată)
- edem al feţei (umflare a feței) asociat cu reacţii alergice
- eritem polimorf (erupţie inflamatorie pe piele)
- sindrom asemănător lupusului
- angioedem (umflătură localizată a pielii)
- reacție pe piele de tip lichenoid (erupție roșiatică-purpurie pe piele care produce mâncărime)

Cu frecvență necunoscută (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile)

- limfom hepatosplenic cu celule T (o formă rară de cancer al sângelui care de obicei are rezultat letal)
- carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele)
- Sarcom Kaposi, un cancer rar asociat infecției cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi se manifestă cel mai frecvent sub formă de leziuni vineții pe piele
- insuficienţă hepatică
- agravare a unei afecţiuni numită dermatomiozită (descrisă ca o erupţie pe piele însoţită de slăbiciune musculară)
- creștere în greutate (pentru majoritatea pacienților, creșterea în greutate a fost mică)

Unele reacţii adverse observate la Humira nu au fost însoţite de simptome şi pot fi detectate numai prin teste de laborator.
Acestea includ:

Foarte frecvente (pot să apară la mai mult de 1 persoană din 10)

- scăderea numărului de celule albe în sânge
- scăderea numărului de celule roşii în sânge
- creşterea grăsimilor în sânge
- creşterea enzimelor hepatice

Frecvente (pot să apară la până la 1 pacient din 10)

- creşterea numărului de celule albe în sânge
- scăderea numărului de trombocite în sânge
- creşterea acidului uric în sânge
- valori modificate ale sodiului în sânge
- scăderea valorii calciului în sânge
- scăderea valorii fosforului în sânge
- creşterea zahărului în sânge
- creşterea valorilor lactat dehidrogenazei în sânge
- prezenţa autoanticorpilor în sânge
- scăderea valorilor potasiului din sânge

Mai puțin frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 100)

- valori crescute ale bilirubinei în sânge (test de sânge pentru ficat)

Rare (pot să apară la până la 1 pacient din 1000)

- scăderea numărului de celule albe, celule roşii şi de trombocite în sânge

Raportarea reacţiilor adverse
Dacă manifestați orice reacţii adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta

reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în Anexa V. Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

5. Cum se păstrează Humira

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

A nu se utiliza acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă/blister/cutie după EXP.

A se păstra la frigider (2°C–8°C). A nu se congela.

A se păstra seringa preumplută în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

Alternative de păstrare:

Când este necesar (de exemplu, atunci când călătoriţi), seringa preumplută Humira poate fi păstrată la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă de maximum 14 zile- asiguraţi-vă că este protejată de lumină. Odată scoasă de la frigider pentru a fi păstrată la temperatura camerei, seringa preumplută **trebuie să fie utilizată în termen de 14 zile sau aruncată,** chiar dacă a fost pusă din nou la frigider.

Trebuie să notaţi data la care aţi scos prima dată seringa preumplută din frigider şi data la care seringa trebuie aruncată.

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

Ce conţine Humira

Substanţa activă este adalimumab.
Celelalte componente sunt manitol, polisorbat 80 şi apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Humira seringă preumplută şi conţinutul ambalajului

Humira 80 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută este disponibil sub forma unei soluţii sterile de adalimumab 80 mg dizolvat în 0,8 ml.

Seringa preumplută de Humira este o seringă din sticlă care conține soluția de adalimimab.

Humira seringă preumplută este disponibil într-o cutie care conține 1 seringă preumplută pentru utilizare de către pacient și 1 tampon cu alcool.

Humira poate fi disponibil sub formă de flacon, de seringă preumplută şi/sau de pen preumplut.

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

Fabricantul

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

Pentru orice informaţii despre acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţii locali ai deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

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

Acest prospect a fost revizuit în

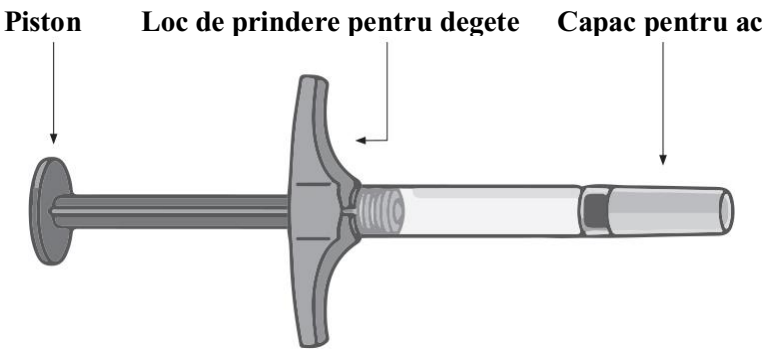
Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: http://www.ema.europa.eu.

Pentru a asculta sau pentru a solicita o copie a acestui prospect în <alfabetul Braille>, <printat cu font mai mare> sau <în varianta audio>, vă rugăm contactați reprezentantul local al Deținătorului autorizației de punere pe piață.

7. Administrarea injecției de Humira

- Următoarele instrucţiuni vă explică modul în care vă puteţi administra singur Humira folosind o seringă preumplută. În primul rând citiţi cu atenţie instrucţiunile şi urmaţi-le pas cu pas.
- Medicul dumneavoastră sau asistentul/asistenta vă va învăţa tehnica auto-administrării.
- Nu încercaţi să vă auto-administraţi injecţia până când nu sunteţi sigur că înţelegeţi cum trebuie pregătită şi realizată injecţia.
- După o pregătire corespunzătoare, injecţia poate fi auto-administrată sau administrată de o altă persoană, de exemplu un membru al familiei sau un prieten.
- Utilizați numai o seringă preumplută pentru o injecție.

Humira seringă preumplută



Nu utilizați seringa preumplută și contactați medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă

- lichidul este tulbure, decolorat, sau are flocoane sau particule în el
- s-a depășit data expirării (EXP)
- lichidul a fost congelat sau a fost lăsat în lumina directă a soarelui
- seringa preumplută a fost lovită sau deteriorată.

Nu îndepărtați capacul pentru ac decât înainte de administrarea injecției. A nu se lăsa Humira la vederea și îndemâna copiilor

PASUL 1

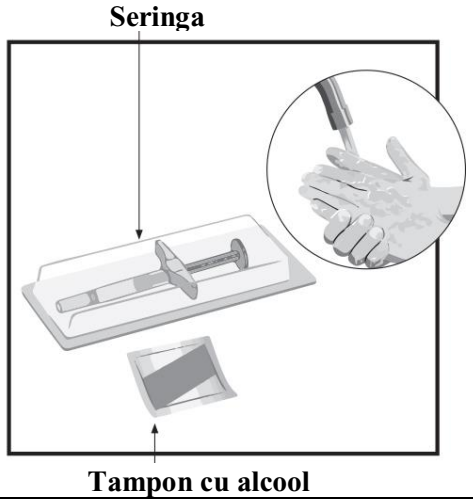
Luați Humira din frigider.

Lăsați Humira la temperatura camerei timp de **15 până la 30 minute** înainte de administrarea injecției.

- **Nu** îndepărtați capacul pentru ac în timp ce Humira este lăsat să ajungă la temperatura camerei
- **Nu** încălziți Humira în niciun alt mod. De exemplu, **nu** încălziți în cuptorul cu microunde sau în apă fierbinte

PASUL 2

Verificați data expirării (EXP). **Nu** utilizați seringa preumplută dacă s-a depășit data expirării (EXP).



Puneți pe o suprafață curată și plană

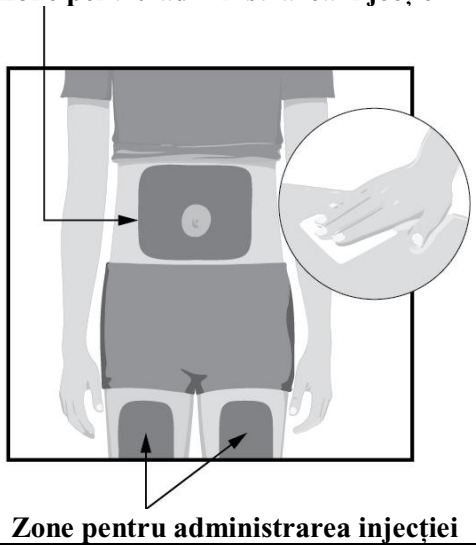
- 1 seringă preumplută de utilizare unică și
- 1 tampon cu alcool

Spălați-vă pe mâini și uscați mâinile.

PASUL 3

Alegeți un loc pentru administrarea injecției:

Zone pentru administrarea injecției

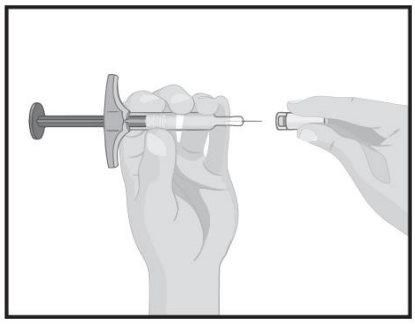


- Pe partea din față a coapselor sau
- Pe burtă (abdomen) la cel puțin 5 cm de la ombilic (buric)
- La cel puțin 3 cm de la ultimul loc de injectare

Ștergeți locul de injectare cu tamponul cu alcool printr-o mișcare circulară.

- **Nu** injectați prin haine
- **Nu** injectați în pielea care este inflamată, rănită, roșie, tare, plină de cicatrici, are vergeturi, sau în zone cu plăci de psoriazis

PASUL 4



Țineți seringa preumplută într-o mână.

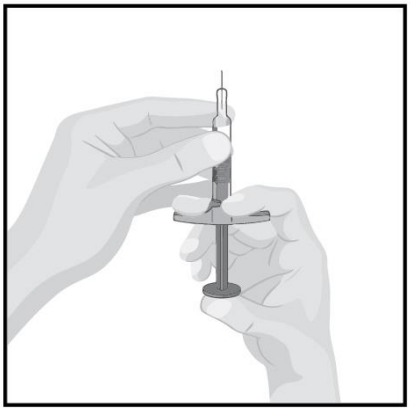
Verificați lichidul din seringa preumplută.

- Asigurați-vă că lichidul este limpede și incolor
- **Nu** folosiți seringa preumplută în cazul în care lichidul este tulbure sau are particule
- **Nu** folosiți seringa preumplută în cazul în care aceasta a fost lovită sau deteriorată**.**

Trageți drept cu grijă capacul acului cu mâna cealaltă. Aruncați capacul acului. Nu reacoperiți.

- **Nu** atingeți acul cu degetele și nu-l lăsaţi să atingă nici o suprafaţă.

PASUL 5



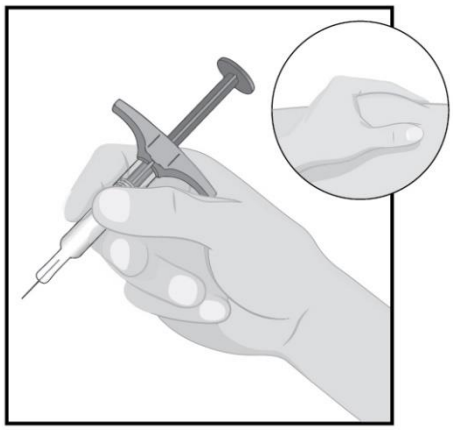
Țineți seringa preumplută cu acul orientat în sus.

- Țineți seringa preumplută la nivelul ochilor cu o singură mână, astfel încât să puteți vedea aerul din seringa preumplută

Împingeți încet pistonul pentru a scoate aerul prin ac.

- Este normal să vedeți o picătură de lichid la capătul acului

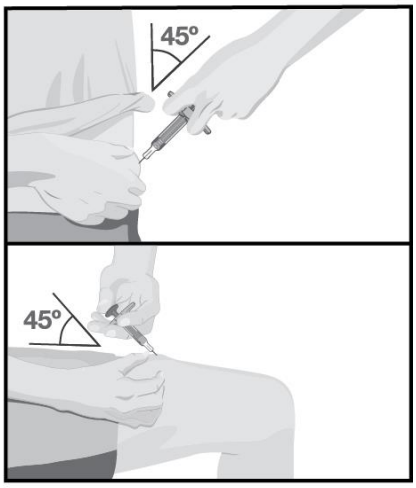
PASUL 6



Țineți corpul seringii preumplute într-o singură mână, între degetul mare și arătător, ca pe un creion.

Apucați pielea la locul de injectare cu cealaltă mână pentru a face o zonă înălțată și țineți ferm.

PASUL 7

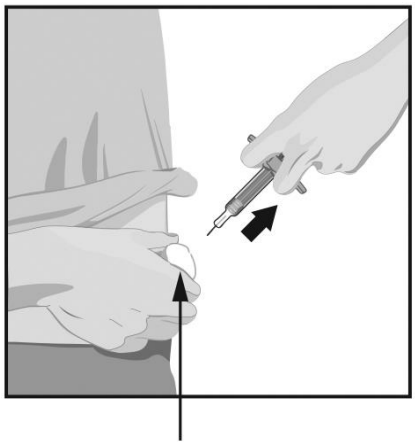


Introduceți acul în piele, sub un unghi de aproximativ 45 grade cu o mișcare rapidă și scurtă.

- După ce acul a pătruns înăuntru, dați drumul pielii pe care o țineați

Împingeți încet pistonul până când tot lichidul este injectat și seringa preumplută este goală.

PASUL 8



Tampon de vată

Atunci când injecția este finalizată, trageți acul încet din piele în timp ce țineți seringa preumplută în același unghi.

După terminarea injecției, puneți un tampon de vată sau o bucată de tifon pe piele, peste locul injecției.

- Nu frecați locul injecției
- Este normal să apară o ușoară sângerare la locul injecției

PASUL 9

Aruncați seringa preumplută utilizată într-un container special de eliminare a deșeurilor conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului. Nu reacoperiți **niciodată** acul.

- **Nu** reciclați sau aruncați seringa preumplută în gunoiul menajer
- Nu lăsați **niciodată** seringa preumplută și containerul special de eliminare a deșeurilor la vederea și îndemâna copiilor

Capacele, tamponul cu alcool, tamponul de vată sau bucata de tifon, blister-ul și ambalajul pot fi aruncate în gunoiul menajer.

Prospect: Informaţii pentru pacient

Humira 80 mg soluţie injectabilă în pen preumplut
adalimumab

Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.
- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
- Medicul dumneavoastră vă va da de asemenea un **Card de avertizare al pacientului** care conţine informaţii importante privind siguranţa, informaţii asupra cărora este nevoie să fiţi atenţionaţi înainte de a începe să utilizaţi Humira şi în timpul tratamentului cu Humira. Păstraţi asupra dumneavoastră acest **Card de avertizare al pacientului**.
- Dacă aveţi orice întrebări, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală cu ale dumneavoastră.
- Dacă aveţi orice reacţie adversă spuneţi-i medicului dumneavoastră sau farmacistului. Aceasta include orice posibilă reacţie adversă nemenţiontă în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiţi în acest prospect:

1. Ce este Humira şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Humira
3. Cum să utilizaţi Humira
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează Humira
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii
7. Administrarea injecției de Humira

1. Ce este Humira şi pentru ce se utilizează

Humira conţine substanţa activă adalimumab.

Humira este utilizat pentru a trata
- Poliartrita reumatoidă
- Psoriazisul în plăci
- Hidradenita supurativă
- Boala Crohn
- Colita ulcerativă
- Uveita non-infecţioasă

Substanța activă din Humira, adalimumab, este un anticorp monoclonal uman. Anticorpii monoclonali sunt proteine care se leagă de o țintă specifică.

Ținta adalimumab este o proteină denumită factor de necroză tumorală (TNFα), care este implicată în sistemul imun (de apărare) și este prezentă în concentrații mari în bolile inflamatorii enumerate mai sus. Prin legarea de la TNFα, Humira scade procesul inflamator din cadrul acestor boli.

Poliartrită reumatoidă

Poliartrita reumatoidă este o boală inflamatorie a articulaţiilor.

Humira se utilizează în tratamentul poliartritei reumatoide forma moderată până la severă la adulţi. Este posibil să vi se administreze întâi alte medicamente care modifică evoluţia bolii, cum este metotrexat. Dacă nu veți răspunde suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Humira.

Humira poate fi de asemenea folosit pentru a trata poliartrita reumatoidă activă severă şi progresivă fără să se fi administrat anterior tratament cu metotrexat.

Tratamentul cu Humira poate să încetinească leziunile articulaţiilor determinate de boala inflamatorie şi le poate ajuta să se mobilizeze mai uşor.

Medicul dumneavoastră va decide dacă Humira trebuie utilizat împreună cu metotrexat sau singur.

Psoriazis în plăci

Psoriazisul în plăci este o afecţiune a pielii care determină apariţia de zone de piele roşii, cu coji, cu cruste, acoperite de porţiuni cu aspect de solzi argintii. Psoriazisul în plăci poate afecta de asemenea unghiile, făcându-le să se sfărâme, să devină îngroşate şi să se desfacă de pe patul unghiei, ceea ce poate fi dureros.

Humira se utilizează în tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever la adulţi

Hidradenită supurativă

Hidradenita supurativă (uneori numită acnee inversă) este o afecţiune inflamatorie cronică şi adesea dureroasă a pielii. Simptomele pot include noduli sensibili (proeminenţe tari) şi abcese (furuncule) din care poate să curgă puroi. Acestea afectează cel mai frecvent anumite zone tipice ale pielii, cum sunt zona de sub sâni, axilele, feţele interne ale coapselor, zona inghinală şi fesele. În zonele afectate poate să apară cicatrizarea.

Humira se utilizează pentru tratamentul
- hidradenitei supurative moderată până la severă la adulţi şi
- hidradenitei supurative moderată până la severă la adolescenţi cu vârsta între 12 şi 17 ani.

Humira poate reduce numărul de noduli şi abcese determinate de boală precum şi durerea care se asociază adesea bolii. Este posibil să vi se administreze iniţial alte medicamente. Dacă nu veţi răspunde suficient bine la aceste medicamente, vi se va administra Humira.

Boală Crohn

Boala Crohn este o afecţiune inflamatorie a tractului digestiv.

Humira se utilizează în tratamentul
- bolii Crohn moderată până la severă la adulţi şi
- bolii Crohn moderată până la severă la copii şi adolescenţi cu vârsta între 6 ani şi 17 ani.

Este posibil să vi se administreze iniţial alte medicamente. Dacă nu răspundeţi suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Humira.

Colită ulcerativă

Colita ulcerativă este o afecţiune inflamatorie a intestinului gros.

Humira se utilizează în tratamentul
- colitei ulcerative moderată până la severă la adulţi şi
- colitei ulcerative moderată până la severă la copii şi adolescenţi de la vârsta de 6 până la 17 ani

Este posibil să vi se administreze iniţial alte medicamente. Dacă nu veţi răspunde suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Humira.

Uveită non-infecţioasă

Uveita non-infecţioasă este o boală inflamatorie care afectează anumite părți ale ochiului.

Humira se utilizează pentru tratamentul
- uveitei non-infecţioase cu inflamaţie care afectează partea din spate a ochiului la adulți
- uveitei cronice non-infecţioase care afectează partea din față a ochilor la copii cu vârsta de la 2 ani.

Această inflamaţie poate să determine o scădere a vederii și/sau prezența flocoanelor în ochi (puncte negre sau linii subţiri care se mișcă peste câmpul vizual). Humira acționează prin reducerea acestei inflamații. Este posibil să vi se administreze inițial alte medicamente. Dacă nu veți răspunde suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Humira.

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Humira

Nu utilizaţi Humira:

- dacă sunteţi alergic la adalimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

- dacă aveţi tuberculoză activă sau alte infecţii grave (vezi "Atenţionări şi precauţii"). Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome ale unei infecții, de exemplu febră, plăgi, senzaţie de oboseală, probleme dentare.

- dacă aveţi insuficienţă cardiacă moderată sau severă. Este important să-i comunicaţi medicului dumneavoastră dacă aţi avut sau aveţi o afecţiune gravă de inimă (vezi "Atenţionări şi precauţii").

Atenţionări şi precauţii:

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte să utilizaţi Humira

<u>Reacţii alergice</u>

- În cazul în care prezentaţi reacţii alergice cu simptome precum presiune toracică, respiraţie șuierătoare, ameţeli, umflături sau erupţii cutanate întrerupeţi injecţiile cu Humira şi adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră deoarece, în cazuri rare, aceste reacții pot pune viața în pericol.

<u>Infecţii</u>

- Dacă aveţi o infecţie, inclusiv o infecţie de lungă durată sau o infecție a unei părți a corpului (de exemplu, o ulcerație a membrului inferior) spuneți medicului dumneavoastră înainte de a începe să luaţi Humira. Dacă nu sunteţi sigur, contactaţi-l pe medicul dumneavoastră.

- Puteţi face mai uşor infecţii în timpul tratamentului cu Humira. Acest risc crește dacă aveți probleme cu plămânii. Aceste infecţii pot fi grave și includ:
    - tuberculoză
    - infecţii determinate de virusuri, ciuperci, paraziţi sau bacterii
    - alte infecţii (de exemplu infecţii cu ciuperci)
    - infecție severă în sânge (sepsis)

  În rare cazuri, aceste infecții vă pot pune viaţa în pericol. Este important să-i spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveţi simptome precum febră, plăgi, senzaţie de oboseală, probleme

dentare. Medicul dumneavoastră vă poate spune să întrerupeți pentru o perioadă de timp Humira.

- Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă locuiți sau călătoriți în zone unde sunt foarte frecvente infecțiile cu ciuperci (de exemplu, histoplasmoza, coccidioidomicoza sau blastomicoza).

- Spuneţi-i medicului dumneavoastră dacă aveţi antecedente de infecţii recidivante sau alte afecţiuni care cresc riscul de infecţii.

- Dacă aveţi mai mult de 65 ani puteţi fi mai susceptibil la infecţii în timpul tratamentului cu Humira. Dumneavoastră şi medicul dumneavoastră trebuie să acordaţi o atenţie deosebită semnelor de infecţie în timpul tratamentului cu Humira. Este important să spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveţi simptome de infecţie cum sunt: febră, răni, oboseală sau probleme dentare.

Tuberculoza

- Este foarte important să-i spuneţi medicului dumneavoastră dacă aţi avut vreodată tuberculoză sau dacă aţi fost în contact direct cu cineva care a avut tuberculoză. Nu utilizați Humira dacă aveți tuberculoză activă.

    - Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienţii trataţi cu Humira, medicul dumneavoastră vă va investiga în ceea ce priveşte semnele şi simptomele de tuberculoză înainte de iniţierea tratamentului cu Humira. Aceasta va include o evaluare medicală amănunțită, inclusiv istoricul dumneavoastră medical şi teste adecvate (de exemplu o radiografie toracică şi un test la tuberculină). Efectuarea şi rezultatele acestor teste trebuie înregistrate pe **Cardul dumneavoastră de avertizare**.
    - Tuberculoza se poate dezvolta în timpul tratamentului, chiar dacă ați urmat un tratament pentru prevenirea tuberculozei.
    - Dacă pe parcursul tratamentului sau după încheierea acestuia, apar simptome de tuberculoză (de exemplu tuse care nu mai trece, pierdere în greutate, lipsă de energie, febră uşoară), sau orice alte infecţii, comunicaţi acest lucru imediat medicului dumneavoastră.

Hepatita B

- Spuneţi-i medicului dumneavoastră dacă sunteţi purtător al virusului hepatitei B (VHB), dacă aveţi hepatită B activă sau credeţi că aveţi un risc crescut să dobândiţi VHB.
    - Medicul dumneavoastră trebuie să vă efectueze teste pentru HVB. La pacienții purtători ai VHB, Humira poate determina ca virusul să devină din nou activ.
    - Rar, în unele cazuri, în special dacă luaţi alte medicamente care inhibă sistemul imun, reactivarea VHB poate pune viaţa în pericol.

Intervenții chirurgicale şi dentare

- Dacă sunteţi programat să efectuaţi intervenţii chirurgicale sau dentare informaţi-vă medicul că sunteţi sub tratament cu Humira. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea temporară a tratamentului cu Humira.

Boală demielinizantă

- Dacă aveţi sau dezvoltaţi o boală demielinizantă (o boală care afectează învelişul izolator din jurul nervilor, cum este scleroza multiplă), medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fiţi tratat cu Humira sau să continuaţi să fiţi trataţi cu Humira. Spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă aveţi simptome cum sunt modificări ale vederii dumneavoastră, slăbiciune a mâinilor sau picioarelor sau amorţeli sau furnicături în orice parte a corpului.

Vaccinări

- Anumite vaccinuri pot determina infecţii şi nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Humira.
    - Discutaţi cu medicul dumneavoastră înainte de a vi se administra orice vaccin.
    - Anterior începerii tratamentului cu Humira, dacă este posibil, se recomandă să li se administreze copiilor toate vaccinurile programate pentru vârsta lor.
    - Dacă aţi utilizat Humira pe perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecţii timp de cel puţin cinci luni după ultima doză de Humira pe care aţi utilizat-o în timpul sarcinii. Este important să-l anunțați pe medicul copilului dumneavoastră și pe alți profesioniști din domeniul sănătății că aţi utilizat Humira în timpul sarcinii, astfel ca ei să poată decide când ar trebui să primească copilul dumneavoastră orice vaccin.

Insuficienţă cardiacă

- Dacă aveți insuficienţă cardiacă uşoară și sunteți tratat cu Humira, starea insuficienței cardiace trebuie monitorizată atent de către medicul dumneavoastră. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut probleme grave ale inimii. Dacă aveți simptome noi sau agravate de insuficienţă cardiacă (de exemplu dificultăţi în respiraţie sau umflarea picioarelor), trebuie să-l contactați imediat pe medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă puteți să utilizați Humira.

Febră, vânătăi, sângerări sau paloare

- La unii pacienţi, organismul poate să nu mai producă suficiente celule sanguine care luptă contra infecţiilor sau ajută în oprirea sângerărilor. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului. Dacă aveți febră persistentă, vânătăi uşoare sau sângerați foarte uşor ori sunteți foarte palid, anunţaţi medicul imediat.

Cancer

- Au existat foarte rare cazuri de anumite forme de cancer la copii şi adulţi trataţi cu Humira sau cu alţi blocanţi ai TNF.
    - Persoanele cu poliartrită reumatoidă mai severă care au avut afecţiunea timp îndelungat, au un risc mai mare decât media de dezvoltare a limfomului (un cancer care afectează sistemul limfatic) şi a leucemiei (un cancer care afectează sângele şi măduva osoasă).
    - Dacă utilizaţi Humira poate să crească riscul apariţiei limfomului, leucemiei, sau a altor tipuri de cancer. Rareori, la pacienţii care utilizează Humira, s-a observat un tip mai puțin frecvent și sever de limfom. Unii dintre acei pacienţi erau trataţi de asemenea cu azatioprină sau 6-mercaptopurină.
    - Spuneţi-i medicului dumneavoastră dacă utilizaţi azatioprină sau 6-mercaptopurină concomitent cu Humira.
    - Au fost observate cazuri de cancer de piele de tip non-melanom la pacienţii care utilizează Humira.
    - Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă vă apar noi leziuni ale pielii sau dacă apar modificări de aspect ale leziunilor existente în timpul tratamentului sau după.

- Au fost raportate cazuri de cancer, altele decât limfom, la pacienţii cu un anumit tip de afecţiune pulmonară numită Boală Pulmonară Obstructivă Cronică (BPOC) trataţi cu un alt blocant de TNF. Dacă aveţi BPOC, sau sunteţi un mare fumător, trebuie să discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu blocanţi de TNF este adecvat pentru dumneavoastră.

Boli autoimmune

- În cazuri rare, tratamentul cu Humira poate să determine un sindrom asemănător lupusului. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă apar simptome cum sunt erupție trecătoare cutanată persistentă inexplicabilă, febră, dureri articulare sau oboseală.

Copii şi adolescenţi

- Vaccinări: dacă este posibil, copiii trebuie să fie la zi cu toate vaccinările înainte să utilizeze Humira.

Humira împreună cu alte medicamente

Spuneţi-i medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alt medicament.

Nu trebuie să luați Humira împreună cu medicamentele care conțin următoarele substanțe active din cauza riscului crescut de infecții grave:
- anakinra
- abatacept.

Humira se poate utiliza împreună cu:
- metotrexat
- anumite medicamente anti-reumatice modificatoare de boală (de exemplu sulfasalazină, hidroxiclorochină, leflunomidă şi preparate injectabile pe bază de aur)
- steroizi sau medicamente pentru durere inclusiv medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Dacă aveţi întrebări, vă rugăm să discutaţi cu medicul dumneavoastră.

Sarcină şi alăptare

- Trebuie să luați în considerare utilizarea măsurilor de contracepţie corespunzătoare pentru prevenirea sarcinii şi să continuați să le utilizați pe o perioadă de minim 5 luni după ultima administrare de Humira.
- Dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să aveți un copil, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări privind administrarea acestui medicament.
- Humira poate fi utilizat în timpul unei sarcini numai dacă este necesar.
- În conformitate cu un studiu privind sarcina, nu a existat un risc mai mare de malformații congenitale atunci când mama a primit Humira în timpul sarcinii, comparativ cu mamele cu aceeași boală care nu au primit Humira.
- Humira poate fi utilizat în timpul alăptării.
- Dacă utilizați Humira în perioada sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc crescut să dobândească o infecție.
- Înaintea administrării oricărui vaccin copilului dumneavoastră, este important să-l anunțați pe medicul copilului dumneavoastră și pe alți profesioniști din domeniul sănătății că ați utilizat Humira în timpul sarcinii. Pentru mai multe informaţii referitoare la vaccinuri, consultați capitolul "Atenționări și precauții".

Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor

Humira poate avea un efect mic asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule, biciclete, sau de a folosi utilaje. După administrarea de Humira pot să apară senzaţia de ameţeală şi tulburări de vedere.

3. Cum să utilizaţi Humira

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Dacă nu sunteţi sigur, întrebaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul.

În tabelul următor sunt prezentate dozele recomandate pentru Humira pentru fiecare dintre indicațiile aprobate.
Dacă aveți nevoie de altă doză, medicul dumneavoastră poate să vă prescrie altă concentrație pentru Humira.

Poliartrita reumatoidă		
Vârsta sau greutatea	**Cât şi cât de des trebuie luat?**	**Note**
Adulți	40 mg la două săptămâni	În poliartrita reumatoidă, se continuă metotrexatul în timpul utilizării Humira. Dacă medicul dumneavoastră decide că nu este adecvată utilizarea metotrexatului, se poate administra Humira singur. Dacă aveți poliartrită reumatoidă și nu primiți metotrexat împreună cu tratamentul dumneavoastră cu Humira, medicul dumneavoastră poată decide să vă recomande Humira 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Psoriazisul în plăci		
Vârsta sau greutatea	**Cât şi cât de des trebuie luat?**	**Note**
Adulți	Prima doză de 80 mg (o injecție a 80 mg), urmată de 40 mg la două săptămâni începând cu prima săptămână după prima doză.	Dacă nu aveți un răspuns adecvat, medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Hidradenita supurativă		
Vârsta sau greutatea	**Cât şi cât de des trebuie luat?**	**Note**
Adulți	Prima doză de 160 mg (două injecții a 80 mg într-o zi sau o injecție a 80 mg pe zi, două zile consecutive), urmată de o doză de 80 mg (o injecție a 80 mg) două săptămâni mai târziu. După alte două săptămâni, se continuă cu o doză de 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni, conform recomandărilor medicului dumneavoastră.	Se recomandă să spălaţi zilnic cu un antiseptic zonele afectate.
Adolescenți de la vârsta de la 12 la 17 ani, cu greutatea de cel puțin 30 kg	Prima doză de 80 mg (o injecție de 80 mg), urmată, după o săptămână, de o doză de 40 mg la fiecare două săptămâni.	Dacă nu răspundeți corespunzător, medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni. Se recomandă să spălaţi zilnic

		cu un antiseptic zonele afectate.

Boala Crohn		
Vârsta sau greutatea	**Cât şi cât de des trebuie luat?**	**Note**
Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 la 17 ani, care cântăresc 40 kg sau mai mult și adulți	Prima doză este de 80 mg (o injecție a 80 mg), urmată de 40 mg două săptămâni mai târziu. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid, medicul poate prescrie o doză iniţială de 160 mg (două injecţii a 80 mg într-o zi sau o injecţie a 80 mg pe zi, timp de două zile consecutive), urmată de 80 mg (o injecție a 80 mg) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.	Medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.
Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani la 17 ani, care cântăresc mai puțin de 40 kg	Prima doză este de 40 mg, urmată de 20 mg după două săptămâni. Dacă este necesar un răspuns mai rapid, medicul poate prescrie o doză iniţială de 80 mg (o injecţie a 80 mg) urmată de 40 mg după două săptămâni. Ulterior, doza uzuală este de 20 mg la două săptămâni.	Medicul dumneavoastră poate să crească frecvenţa administrării la 20 mg în fiecare săptămână.

Colita ulcerativă		
Vârsta sau greutatea	**Cât şi cât de des trebuie luat?**	**Note**
Adulți	Prima doză este de 160 mg (două injecții a 80 mg într-o zi sau o injecție a 80 mg pe zi, timp de două zile consecutive) urmată de 80 mg (o injecție a 80 mg) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.	Medicul dumneavoastră poate să crească doza la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.
Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea mai mică de 40 kg	Prima doză de 80 mg (o injecție a 80 mg), urmată de 40 mg (o injecție a 40 mg) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 40 mg la două săptămâni.	Trebuie să continuați să luați Humira la doza uzuală, chiar și după ce ați împlinit vârsta de 18 ani.
Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 ani cu greutatea de 40 kg sau mai mult	Prima doză de 160 mg (două injecții a 80 mg într-o zi sau două injecții a 80 mg pe zi, timp de două zile consecutive),	Trebuie să continuați să luați Humira la doza uzuală, chiar și după ce ați împlinit vârsta de 18 ani.

	următă de 80 mg (o injecție de 80 mg) două săptămâni mai târziu. Ulterior, doza uzuală este de 80 mg la două săptămâni.	

Uveita non-infecțioasă		
Vârsta sau greutatea	**Cât și cât de des trebuie luat?**	**Note**
Adulți	Prima doză de 80 mg (o injecție a 80 mg), urmată de 40 mg la două săptămâni începând cu prima săptămână după prima doză.	Se poate continua tratamentul cu corticosteroizi sau alte medicamente care influențează sistemul imun în timp ce se utilizează Humira. De asemenea, Humira se poate utiliza singur.
Copii cu vârsta de la 2 ani cu greutatea mai mică de 30 kg și adolescenți	20 mg la două săptămâni	Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie o doză inițială de 40 mg cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală de 20 mg la două săptămâni. Se recomandă ca administrarea Humira să se facă asociat cu metotrexat.
Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 ani cu greutatea de 30 kg sau mai mult	40 mg la două săptămâni	Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie o doză inițială de 80 mg cu o săptămână înainte să începeți doza uzuală de 40 mg la două săptămâni. Se recomandă ca administrarea Humira să se facă asociat cu metotrexat.

Mod și cale de administrare

Humira se administrează prin injectare sub piele (prin injectare subcutanată).

Instrucțiuni detaliate în legătură cu modul în care se administrează injecția de Humira sunt prezentate la pct. 7 'Administrarea injecției de Humira'.

Dacă utilizaţi mai mult decât trebuie din Humira

Dacă vă administraţi accidental Humira mai des decât v-a indicat medicul dumneavoastră sau farmacistul, anunţaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul şi spuneţi acestora că aţi utilizat mai mult Humira. Purtaţi mereu la dumneavoastră ambalajul exterior de carton, chiar dacă este gol.

Dacă uitaţi să utilizaţi Humira

Dacă uitaţi să vă faceţi o injecţie, trebuie să vă administraţi următoarea doză de Humira imediat ce vă aduceţi aminte. Apoi administraţi-vă următoarea doză în ziua programată iniţial, ca şi cum nu aţi fi uitat să vă administraţi o doză.

Dacă opriţi utilizarea Humira

Decizia de a opri utilizarea Humira trebuie să se discute cu medicul dumneavoastră. Simptomele dumneavoastră pot să revină după întrerupere.

Dacă aveţi alte întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, întrebaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul.

4. Reacţii adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacţiilor adverse sunt uşoare sau moderate. Totuşi, unele pot fi grave şi pot necesita tratament. Reacţiile adverse pot apărea până la cel puţin 4 luni după ultima injecţie de Humira.

Adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre următoarele manifestări

- erupţie gravă, urticarie sau alte semne de reacţie alergică
- umflarea feţei, a mâinilor, a picioarelor
- dificultăţi la respiraţie, la înghiţire
- dificultate în respiraţie la efort fizic sau în poziţie orizontală sau umflarea picioarelor

Adresaţi-vă cât mai repede medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre următoarele manifestări

- semne de infecţie cum sunt febră, stare de rău, plăgi, probleme dentare, senzaţie de arsură la urinare
- senzaţie de slăbiciune sau de oboseală
- tuse
- zgomote în urechi
- amorţeală
- vedere dublă
- slăbiciune a mâinilor sau a picioarelor
- o inflamaţie sau o rană deschisă care nu se vindecă
- semne şi simptome care sugerează tulburări sanguine cum sunt febră persistentă, vânătăi, sângerări, paloare

Simptomele descrise mai sus pot fi semne ale reacţiilor adverse enumerate mai jos, care au fost observate la administrarea de Humira.

Foarte frecvente (pot să apară la mai mult de 1 persoană din 10)

- reacţii la locul administrării (inclusiv durere, inflamaţie, roşeaţă sau mâncărimi la locul injecţiei)
- infecţii ale căilor respiratorii (inclusiv răceală, secreţii nazale, sinuzită, pneumonie)
- dureri de cap
- dureri abdominale
- greaţă şi vărsături
- erupţie trecătoare pe piele
- dureri musculare şi osoase

Frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 10**)**

- infecţii grave (inclusiv septicemie şi gripă)
- infecţii intestinale (inclusiv gastroenterită)
- infecţii ale pielii (inclusiv celulită şi herpes zoster)
- infecţii ale urechii
- infecţii ale gurii (inclusiv infecţii dentare şi abces rece)
- infecţii ale tractului genital
- infecţii ale tractului urinar

- infecţii micotice
- infecţii ale articulaţiilor
- tumori benigne
- cancer de piele
- reacţii alergice (inclusiv alergii sezoniere)
- deshidratare
- modificarea dispoziţiei (inclusiv depresie)
- anxietate
- tulburări ale somnului
- tulburări senzoriale cum sunt furnicături, înţepături sau amorţeli
- migrenă
- compresie a rădăcinii nervoase (inclusiv dureri la nivelul coloanei vertebrale partea inferioară şi dureri de picioare)
- tulburări de vedere
- inflamaţia ochilor
- inflamaţii ale pleoapelor şi umflarea ochilor
- vertij (senzație de amețeală sau de învârtire)
- senzaţie că inima bate repede
- tensiune arterială mare
- roşeaţă
- hematom
- tuse
- astm bronşic
- scurtarea respiraţiei;
- sângerări gastro-intestinale
- dispepsie (indigestie, balonare, arsuri)
- boală de reflux a acidului gastric
- sindrom sicca (inclusiv ochi uscaţi şi gură uscată)
- mâncărime
- erupţie trecătoare pe piele ce cauzează mâncărime
- vânătăi
- inflamaţii ale pielii (ca de exemplu eczemă)
- ruperea unghiilor degetelor de la mâini şi picioare
- transpiraţii abundente
- căderea părului
- apariţia de leziuni noi sau agravarea psoriazisului
- spasme musculare
- sânge în urină
- tulburări renale
- dureri de piept
- edem (umflături)
- febră
- scăderea numărului de trombocite care duce la creşterea riscului de sângerare sau de apariţie a vânătăilor
- tulburări ale vindecării

Mai puţin frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 100)

- infecţii oportuniste (care includ tuberculoză şi alte infecţii care apar atunci când rezistenţa organismului la boli este scăzută)
- infecţii neurologice (inclusiv meningită virală)
- infecţii ale ochilor
- infecţii bacteriene
- diverticulită (inflamaţie şi infecţie ale intestinului gros)
- cancer

- cancer care afectează sistemul limfatic
- melanom
- tulburări ale sistemului imunitar care ar putea afecta plămânii, pielea şi ganglionii limfatici (cel mai frecvent se prezintă ca sarcoidoză)
- vasculită (inflamarea vaselor de sânge)
- tremor (tremurături)
- neuropatie (afecțiune a nervilor)
- accident vascular cerebral
- pierderea auzului, zgomote în urechi
- senzaţie că bătăile inimii sunt neregulate, ca de exemplu lipsa unei bătăi
- tulburări cardiace care pot determina scurtarea respiraţiei sau umflarea gleznelor
- infarct miocardic
- dilatarea peretelui unei artere importante, inflamaţia unei vene şi cheag pe venă, obstrucţia unui vas de sânge
- boli pulmonare care determină scurtarea respiraţiei (inclusiv inflamaţii)
- embolie pulmonară (blocaj al unei artere pulmonare)
- revărsat pleural (acumulare anormală de lichid în spaţiul pleural)
- pancreatită care determină durere puternică abdominală şi de spate
- dificultate la înghiţire
- edem al feţei (umflarea feței)
- inflamaţii ale vezicii biliare, pietre în vezica biliară
- ficat gras
- transpiraţii nocturne
- răni
- oboseală musculară neobişnuită
- lupus eritematos sistemic (inclusiv inflamaţia pielii, inimii, plămânului, articulaţiilor şi a altor organe)
- întreruperea somnului
- impotenţă
- inflamaţii

Rare (pot să apară la până la 1 persoană din 1000)

- leucemie (cancer care afectează sângele şi măduva osoasă)
- reacţii alergice severe însoţite de şoc
- scleroză multiplă
- tulburări nervoase (ca de exemplu inflamaţia nervilor optici şi sindrom Guillain-Barré care poate determina slăbiciune musculară, senzaţii anormale, furnicături la nivelul braţelor şi părţii superioare a corpului)
- oprirea pompării sângelui de către inimă
- fibroză pulmonară (cicatrizare a plămânilor)
- perforaţie intestinală (orificiu în intestin)
- hepatită
- reactivarea hepatitei B
- hepatită autoimună (inflamaţia ficatului cauzată de propriul sistem imunitar)
- vasculită cutanată (inflamaţia vaselor de sânge de la nivelul pielii)
- sindrom Stevens-Johnson (simptomele iniţiale includ stare de rău, febră, dureri de cap şi erupţie cutanată)
- edem al feţei (umflare a feței) asociat cu reacţii alergice
- eritem polimorf (erupţie inflamatorie pe piele)
- sindrom asemănător lupusului
- angioedem (umflare localizată a pielii)
- reacție pe piele de tip lichenoid (erupție roșiatică-purpurie pe piele care produce mâncărime)

Cu frecvență necunoscută (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile)

- limfom hepatosplenic cu celule T (o formă rară de cancer al sângelui care de obicei are rezultat letal)
- carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele)
- Sarcom Kaposi, un cancer rar asociat infecției cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi se manifestă cel mai frecvent sub formă de leziuni vineții pe piele
- insuficienţă hepatică
- agravare a unei afecţiuni numită dermatomiozită (descrisă ca o erupţie pe piele însoţită de slăbiciune musculară)
- creștere în greutate (pentru majoritatea pacienților, creșterea în greutate a fost mică)

Unele reacţii adverse observate la Humira nu au fost însoţite de simptome şi pot fi detectate numai prin teste de laborator. Acestea includ:

Foarte frecvente (pot să apară la mai mult de 1 persoană din 10)

- scăderea numărului de celule albe în sânge
- scăderea numărului de celule roşii în sânge
- creşterea grăsimilor în sânge
- creşterea enzimelor hepatice

Frecvente (pot să apară la până la 1 pacient din 10)

- creşterea numărului de celule albe în sânge
- scăderea numărului de trombocite în sânge
- creşterea acidului uric în sânge
- valori modificate ale sodiului în sânge
- scăderea valorii calciului în sânge
- scăderea valorii fosforului în sânge
- creşterea zahărului în sânge
- creşterea valorilor lactat dehidrogenazei în sânge
- prezenţa autoanticorpilor în sânge
- scăderea valorii potasiului în sânge

Mai puțin frecvente (pot să apară la până la 1 persoană din 100)

- valori crescute ale bilirubinei în sânge (test de sânge pentru ficat)

Rare (pot să apară la până la 1 pacient din 1000)

- scăderea numărului de celule albe, celule roşii şi de trombocite în sânge

Raportarea reacţiilor adverse
Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în Anexa V. Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

5. Cum se păstrează Humira

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

A nu se utiliza acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă/blister/cutie după EXP.

A se păstra la frigider (2°C–8°C). A nu se congela.

A se păstra pen-ul preumplut în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Alternative de păstrare:

Când este necesar (de exemplu, atunci când călătoriţi), pen-ul preumplut Humira poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă de maximum 14 zile - asiguraţi-vă că este protejat de lumină. Odată scos de la frigider pentru a fi păstrat la temperatura camerei, pen-ul preumplut **trebuie să fie utilizat în termen de 14 zile sau aruncat,** chiar dacă a fost pus din nou la frigider.

Trebuie să notaţi data la care aţi scos prima dată pen-nul preumplut din frigider şi data la care pen-ul trebuie aruncat.

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

Ce conţine Humira

Substanţa activă este adalimumab.
Celelalte componente sunt manitol, polisorbat 80 şi apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Humira pen preumplut şi conţinutul ambalajului

Humira 80 mg soluţie injectabilă în pen preumplut este disponibil sub forma unei soluţii sterile de adalimumab 80 mg dizolvat în 0,8 ml.

Pen-ul preumplut de Humira este un pen de unică folosinţă de culoare gri şi violet care conţine o seringă din sticlă cu Humira. Există două capace – unul este gri şi etichetat ‘1’ iar celălalt este violet şi etichetat ‘2’. Există o fereastră pe fiecare parte a pen-ului prin care puteţi vedea soluţia de Humira din interiorul seringii.

Humira pen preumplut este disponibil în ambalaje care conţin:
- 1 pen preumplut pentru utilizarea de către pacient şi 2 tampoane cu alcool (1 de rezervă).
- 3 unități pen preumplute pentru utilizarea de către pacient și 4 tampoane cu alcool (1 de rezervă).

Este posibil să nu fie comercializate toate dimensiunile de ambalaj.

Humira poate fi disponibil sub formă de flacon, de seringă preumplută şi/sau de pen preumplut.

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

Fabricantul

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

Pentru orice informaţii despre acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţii locali ai deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

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

Acest prospect a fost revizuit în

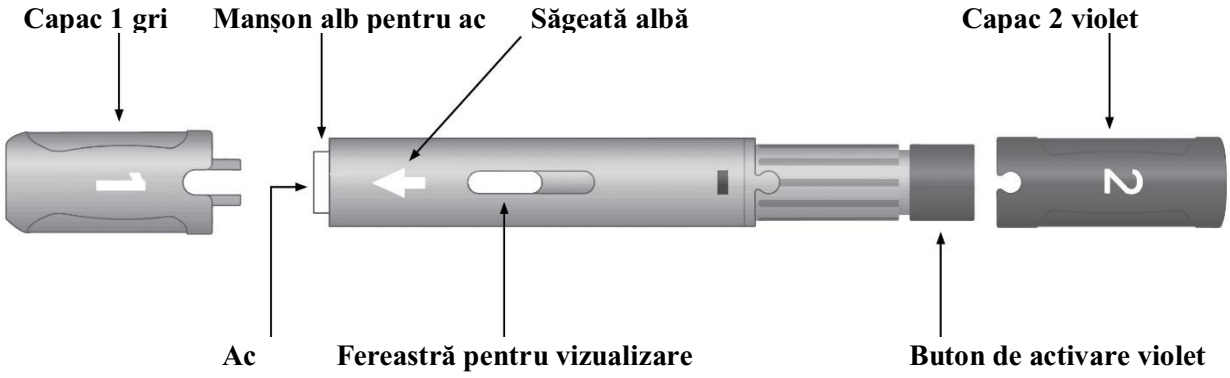
Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: http://www.ema.europa.eu.

Pentru a asculta sau pentru a solicita o copie a acestui prospect în <alfabetul Braille>, <printat cu font mai mare> sau <în varianta audio>, vă rugăm contactați reprezentantul local al Deținătorului autorizației de punere pe piață.

7. Administrarea injecției de Humira

- Următoarele instrucţiuni vă explică modul în care vă puteţi administra singur Humira folosind un pen preumplut. În primul rând citiţi cu atenţie instrucţiunile şi urmaţi-le pas cu pas.
- Medicul dumneavoastră sau asistentul/asistenta vă va învăţa tehnica auto-administrării.
- Nu încercaţi să vă auto-administraţi injecţia până când nu sunteţi sigur că înţelegeţi cum trebuie pregătită şi realizată injecţia.
- După o pregătire corespunzătoare, injecţia poate fi auto-administrată sau administrată de o altă persoană, de exemplu un membru al familiei sau un prieten.
- Utilizați numai un pen preumplut pentru o injecție.

Humira pen preumplut



Nu utilizați pen-ul preumplut și contactați medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă

- lichidul este tulbure, decolorat, sau are flocoane sau particule în el
- s-a depășit data expirării (EXP)
- lichidul a fost congelat sau a fost lăsat în lumina directă a soarelui
- pen-ul preumplut a fost lovit sau deteriorat.

Nu îndepărtați capacul decât înainte de administrarea injecției. A nu se lăsa Humira la vederea şi îndemâna copiilor

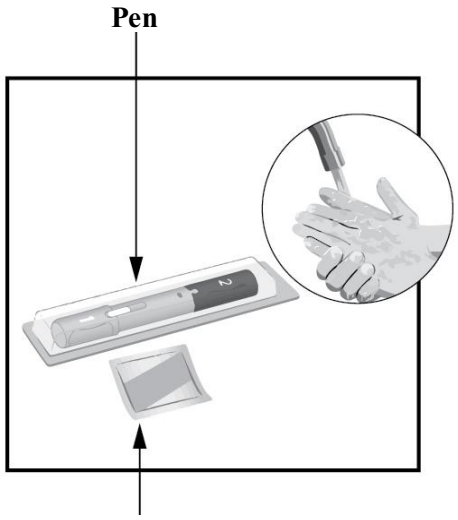
PASUL 1

Luați Humira din frigider.

Lăsați Humira la temperatura camerei timp de **15 până la 30 minute** înainte de administrarea injecției.

- **Nu** îndepărtați capacele gri și violet în timp ce Humira este lăsat să ajungă la temperatura camerei
- **Nu** încălziți Humira în niciun alt mod. De exemplu, **nu** încălziți în cuptorul cu microunde sau în apă fierbinte

PASUL 2



Verificați data expirării (EXP). **Nu** utilizați pen-ul preumplut dacă s-a depășit data expirării (EXP).

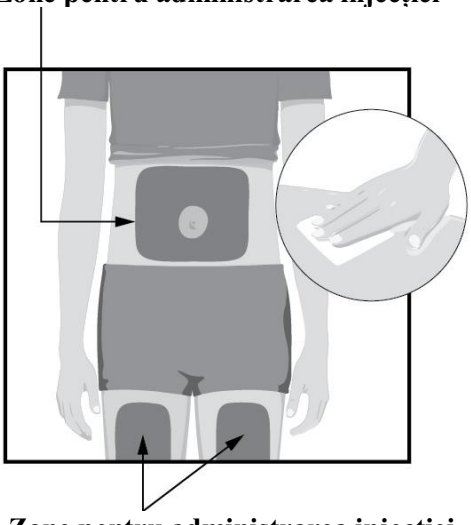
Puneți pe o suprafață curată și plană

- 1 pen preumplut de utilizare unică și
- 1 tampon cu alcool

Spălați-vă pe mâini și uscați mâinile.

PASUL 3

Zone pentru administrarea injecției



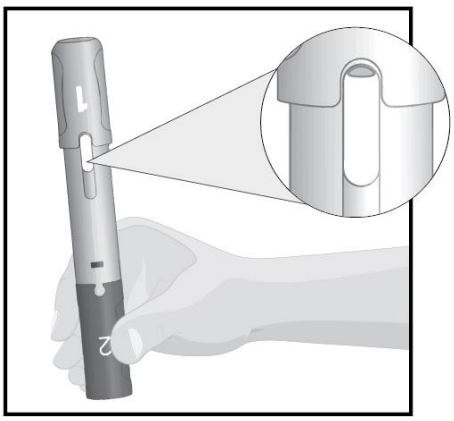
Alegeți un loc pentru administrarea injecției:

- Pe partea din față a coapselor sau
- Pe burtă (abdomen) la cel puțin 5 cm de la ombilic (buric)
- La cel puțin 3 cm de la ultimul loc de injectare

Ștergeți locul de injectare cu tamponul de alcool printr-o mișcare circulară.

- **Nu** injectați prin haine
- **Nu** injectați în pielea care este inflamată, rănită, roșie, tare, plină de cicatrici, are vergeturi, sau în zone cu plăci de psoriazis

PASUL 4



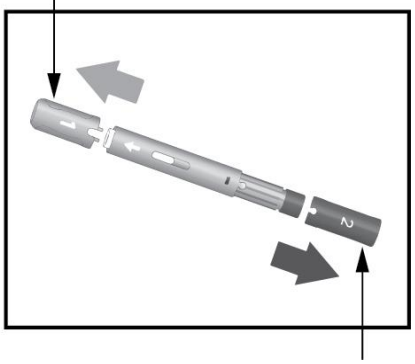
Țineți pen-ul preumplut cu capacul 1 gri îndreptat în sus.

Verificați fereastra pentru vizualizare.

- Este normal să vedeți 1 sau mai multe bule în fereastră
- Asigurați-vă că lichidul este limpede și incolor
- **Nu** folosiți pen-ul preumplut în cazul în care lichidul este tulbure sau are particule
- **Nu** folosiți pen-ul preumplut în cazul în care acesta a fost lovit sau deteriorat**.**

PASUL 5

Capac 1



Capac 2

Trageți drep capacul 1 gri. Aruncați capacul. Nu reacoperiți.

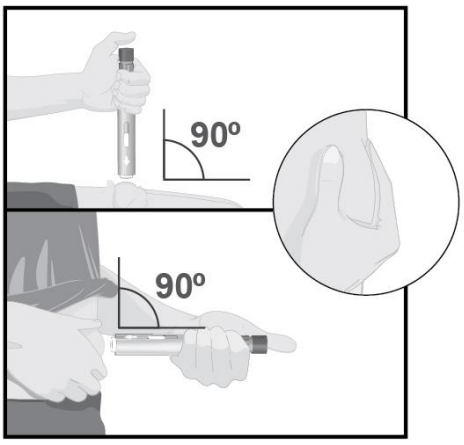
- Verificați dacă apărătoarea de ac mică și neagră a seringii a fost îndepărtată împreună cu capacul
- Este normal să vedeți că ies câteva picături de lichid prin ac

Trageți drept capacul 2 violet. Aruncați capacul. Nu reacoperiți.

Pen-ul preumplut este acum gata pentru utilizare.

Rotiți pen-ul preumplut, astfel încât săgeta albă să fie îndreptată spre locul de injectare.

PASUL 6



Prindeți pielea la locul pentru injecție astfel încât să formeze o zonă ridicată și țineți ferm până când injectarea este completă.

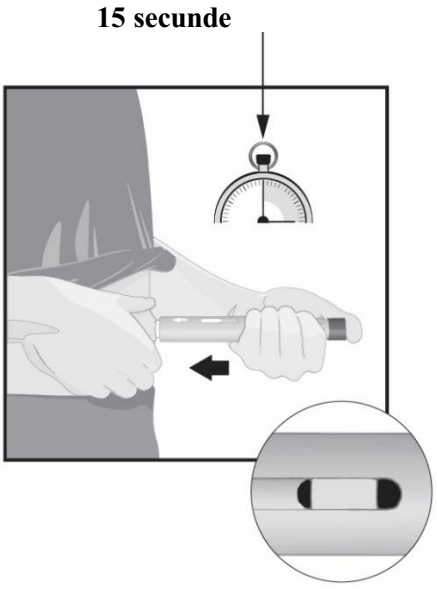
Îndreptați săgeata albă spre locul de injectare (coapsă sau abdomen).

Aplicați capătul alb în unghi drept (unghi de 90˚) față de locul de injectare.

Țineți pen-ul preumplut, astfel încât să puteți vedea fereastra pentru vizualizare.

Nu apăsați butonul de activare violet până când nu sunteți gata să injectați.

PASUL 7



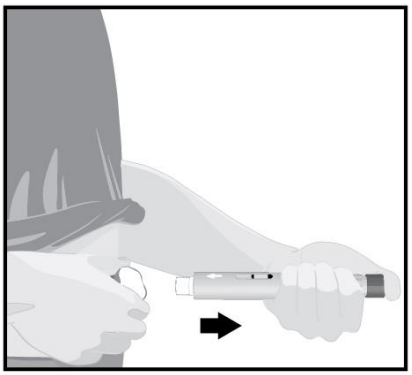
Împingeți ferm pen-ul preumplut în jos față de locul de injectare înainte să începeți injectarea.
Țineți apăsat în jos pentru a împiedica pen-ul preumplut să se îndepărteze de piele în timpul injectării.

Apăsați butonul de activare violet și numărați rar timp de 15 secunde.

- Un "clic" puternic va semnala începerea injecției
- Continuați să împingeți ferm pen-ul preumplut în jos față de locul de injectare până când injectarea este completă.

Injectarea este completă atunci când indicatorul galben nu se mai mișcă.

PASUL 8



Atunci când injecția este finalizată, trageți încet din piele pen-ul preumplut. Apărătoarea alba a acului va acoperi vârful acului.

- Este normal să apară o cantitate mică de lichid la locul injecției

În cazul în care la locul injecției sunt mai mult de câteva picături de lichid, contactați medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacistul.

După terminarea injecției, puneți un tampon de vată sau o bucată de tifon pe piele, peste locul injecției.

- Nu frecați locul injecției
- Este normal să apară o ușoară sângerare la locul injecției

PASUL 9

Aruncați pen-ul preumplut utilizat într-un container special de eliminare a deșeurilor conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.

- **Nu** reciclați sau aruncați pen-ul preumplut în gunoiul menajer
- Nu lăsați **niciodată** pen-ul preumplut și containerul special de eliminare a deșeurilor la vederea și îndemâna copiilor

Capacele, tamponul cu alcool, tamponul de vată sau bucata de tifon, blister-ul și ambalajul pot fi aruncate în gunoiul menajer.