

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

NUMIRA® 40 mg раствор за инјектирање во наполнет инјекциски шприц

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја 0.8 Секоја 0.8 ml поединечна доза во наполнет инјекциски шприц содржи 40 mg адалимумаб. Адалимумаб е рекомбинантно хумано моноклонално антитело кое се експресира во клетки од овариуми од кинески хрчаци.

За потполната листа на експлициси, види секција 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Раствор за инјектирање
Бистар, безбоен раствор.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Ревматоиден артритис

Хумира во комбинација со метотрекат е индицирана за:

- третман на умерен до тежок, активен ревматоиден артритис кај возрасни пациенти кога одговорот кон антиревматски лекови кои ја модификуваат болеста (DMARDs) е несоодветен.
- Третман на тежок, активен и прогресивен ревматоиден артритис кај возрасни кои претходно не биле третирани со метотрекат.

Хумира може да се дава како монотерапија во случај на неподносливост кон метотрекат или кога не е соодветен продолжен третман со метотрекат.

Покажано е дека Хумира, кога се дава во комбинација со метотрекат, ја намалува прогресијата на оштетувањето на зглобовите одредено со радиографија и ја подобрува физичката функција.

Полнартрикуларен јувенилен идиопатски артритис

Хумира во комбинација со метотрекат е индицирана за третман на активен полнартрикуларен јувенилен идиопатски артритис, кај пациенти на возраст од 13 години кои имале несоодветен одговор кон еден или повеќе од антиревматските лекови кои ја модификуваат болеста (DMARDs). Хумира може да се дава како монотерапија во случај на неподносливост кон метотрекат или кога не е соодветен продолжен третман со метотрекат (за ефикасноста како монотерапија види секција 5.1).



Handwritten signature in blue ink.

Handwritten text at the bottom: "Продумет 28.05.2014"



Хумирата е индицирана за лекуване на умерен до тежък облик на активен улцерозен колитис кај возрасни пациенти, кај кои не е постигнат адекватен одговор со конвенционалната терапија, вклучувајќи кортикостероиди и 6-меркаптопурин (6-MP) или азатиоприн (AZA), или кај кои постои неподносливост или контраиндикација на наведената конвенционална терапија.

Улцерозен колитис

Crohn-ова болест е индицирана за лекување на умерена до тешка форма на активна Crohn-ова болест, кај возрасни пациенти кај кои претходниот третман со кортикостероиди и/или имunosупресиви нема адекватен одговор, или кај кои постои неподносливост или контраиндикација на наведената конвенционална терапија.

Crohn болест

Хумира е индициран за третман на активна умерена до тешка хидраденитис супуратива (acne inversa) кај возрасни пациенти и адолесценти од 12 години со неадекватен одговор на конвенционалната системска терапија на ХС (види дел 5.1 и 5.2.).

Хидраденитис супуратива (ХС)

Хумира е индицирана за третман на умерена до тешка хронична плакарна псориаза кај возрасни пациенти кои се кандидати за системска терапија.

Псориаза

Хумира е индицирана за третман на активен и прогресивен псориаатичен артритис кај возрасни кога одговорот кон антиревматските лекови кои ја модификуваат болеста (DMARDs) не е соодветен. Покажано е дека Хумира ја намалува прогресијата на оштетувањето на периферните зглобови одредено со радиографија кај пациенти со полиартрикуларни симетрични субтипови на заболувањето (види секција 5.1) и ја подобрува физичката функција.

Псориаатичен артритис

Хумирата е индицирана за лекување на тежок облик на аксијален спондилоартритис без радиографски докази на АС, кога се присутни објективни знаци на воспаление, зголемено CRP и/или MRI, кај возрасни лица кај кои не е постигнат адекватен одговор со терапијата на нестероидните антиинфламаторни лекови или кај кои постои неподносливост на споменатата конвенционална терапија.

Аксијален спондилоартритис без радиографски докази на АС

Хумирата е индицирана за третман на тежок активен анкилозантен спондилитис кај возрасни пациенти кај кои не е постигнат адекватен одговор со конвенционалната терапија.

Анкилозантен спондилитис (АС)

Аксијален спондилоартритис

Хумира е индициран за третман на неинфективен интермедиален увеитис, заден увеитис и панувеитис кај возрасни пациенти кои имале неадекватен одговор на кортикостероиди, кај пациенти кои имаат потреба од заштеда на кортикостероиди или кај кои третманот со кортикостероиди е несоодветна.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Третманот со Хумира треба да го отпочне и надгледува лекар-специјалист кој има искуство во дијагностицирање и третман на состојби за кои е индицирана Хумира. На офталмолозите им се препорачува да се консултираат со соодветен специјалист пред започнувањето на третманот со Хумира (види дел 4.4). На пациентите кои се третирани со Хумира треба да им се даде специјална картичка за внимание.

По правилна обука за техниката на инјектирање, пациентите можат сами да си даваат Хумира ако нивниот лекар одлучи дека тоа одговара и со следење од страна на лекар, ако е потребно.

Во тек на третманот со Хумира, другите истовремено администрирани терапии (на пр. кортикостероиди и/или имуномодулаторни лекови) треба да се оптимизираат.

Дозирање

Ревматоиден артритис

Препорачаната доза на Хумира за возрасни пациенти со ревматоиден артритис е 40 mg адалимумаб кој се администрира секоја наредна недела како поединечна доза преку субкутаната инјекција. За време на третманот со Хумира треба да продолжи администрацијата на метотрекат.

За време на третманот со Хумира може да продолжи администрацијата на гликокортикоиди, салцилати, НСАИД, или аналгетици. Треба да се разгледа употребата на комбинација со други антиревматски лекови кои го модификуваат заболувањето освен метотрекат (види секции 4.4 и 5.1).

При монотерапија, кај некои пациенти кај кои одговорот се намалил, може да постои бенефит од зголемувањето на дозата на 40 mg адалимумаб секоја недела.

Доступните податоци укажуваат на тоа дека клиничкиот одговор се постигнува во рок од 12 недели од третманот. Континуирана терапија треба да се разгледа кај пациенти кои не реагираат во рамките на овој временски период.

Прекин на дозирањето

Може да има потреба за прекин на дозирањето, на пр. пред операција или ако се појави сериозна инфекција.

Доступните податоци сугерираат дека повторното отпочнување на терапија со Хумира по



прекин од 70 дена или подолго резултира со иста јачина на клинички одговор и сличен безбедносен профил како пред прекин на дозирањето.

Анксиолитички спондилитис, аксијален спондилоартритис без радиографски докази на АС и псоријатичен артритис

Препорачаната доза на Хумира за пациенти со анксиолитички спондилитис, аксијален спондилоартритис без радиографски докази на АС и псоријатичен артритис е 40 mg адалимумаб кој се администрира секоја наредна недела како поединечна доза преку субкутана инјекција.

Достанните податоци сугерираат дека клиничкиот одговор најчесто се постигнува во тек на 12 недели од отпочнување на третманот. Треба да се разгледа продолжување на терапијата ако пациентот не реагира во тек на овој временски период.

Псоријаза

Препорачано доза на Хумира за возрасни пациенти е иницијална доза од 80 mg администрирана поткожно, следено со 40 mg поткожно администриран секоја наредна недела, почнувајќи една недела по иницијалната доза.

Треба внимателно да се разгледа продолжување на терапијата подолго од 16 недели кај пациенти кои не реагираат на терапијата во овој временски период.

Хидраденитис супуратива (ХС)

Препорачаниот режим на дозирање на Хумира кај возрасни пациенти со хидраденитис супуратива (HS) е иницијална доза од 160 mg во Ден 1 (се аплицираат четири инјекции од 40 mg во еден ден или како две инјекции од 40 mg дневно во два последователни денови), се продолжува со 80 mg две недели подолго во Ден 15 (се аплицираат две инјекции од 40 mg во еден ден). Две недели подолго (Ден 29) се продолжува со доза од 40 mg секоја недела. Ако е потребно за време на третманот со Хумира може да се продолжи со антибиотик. Препорачливо е во тек на третманот со Хумира пациентот да користи локален антисептик за дезинфекција на ХС лезиите.

Треба внимателно да се разгледа продолжување на терапијата подолго од 12 недели кај пациенти кои не реагираат на терапијата во овој временски период.

Доколку се прекине третманот, секоја недела може да се повтори третманот со Хумира (види дел 5.1.).

Периодично треба да се оценува користа и ризикот од континуиран долготраен третман (види дел 5.1.).

Крон-ова болест

Препорачаниот индукционен режим на дозирање со Хумира кај возрасни пациенти со крон-ова болест е 80 mg (недела 0) следено со 40 mg на (недела 2). Во случај да е потребен побрз одговор од терапијата, може да се користи режимот 160 mg (недела 0 - дозата може да се администрира како 4 инјекции во еден ден или како 2



инјекции на ден во тек на 2 последователни дена), 80 мг (недела 2), но со знаење дека
ризикот од несакани дејства е поголем за време на инјекцијата.

По индукциониот третман, препорачаната доза е 40 мг секоја наредна недела преку
субкутана инјекција. Алтернативно, ако пациентот прекинал со земање Хумира и знаците и
симптомите на заболувањето повторно се појават, Хумира може да се ре-администрира.
Постои мало искуство за ре-администрација по повеќе од 8 недели од претходната доза.

За време на третманот на одржување, дозите на кортикостероидите може да се намалат во
согласност со водичите за клиничка пракса.

Кај некои пациенти кај кои клиничкиот одговор се намалил, може да постои бенефит од
зголемувањето на дозата на 40 мг адалимумаб секоја недела.

Некои пациенти кои немале одговор на недела - 4 може да имаат корист од терапија на
одржување до 12-недела. Треба внимателно да се разгледа продолжување на терапијата
ако пациентот не реагира во тек на овој временски период.

Улцерозен колитис

Препорачаниот индукционен режим на дозирање со Хумира кај возрасни пациенти со
умерен до тежок улцерозен колитис е 160 мг во Недела 0 (оваа доза може да се аплицира
како четири инјекции во еден ден или како две инјекции дневно во тек на два
последователни дена) и 80 мг во Недела 2. После индукциската терапија, препорачаната
доза е 40 мг секоја наредна недела како поткожна инјекција.

За време на периодот на одржување, може постепено да се намали дозата на
кортикостероиди во согласност со насоките на клиничката пракса.

Кај пациентите кај кои доаѓа до слабеење на клиничкиот одговор на терапијата, клиничкиот
одговор може да се подобри со зголемување на зголемување на фреквенцијата на
дозирање на Хумира на 40 мг секоја недела.

Докапаните податоци укажуваат на тоа дека клиничкиот одговор вообичаено се постигнува
по 2-8 недели од третманот. Терапијата со Хумира треба да се прекине кај пациенти кај кои
нема клинички одговор по овој временски период.

Увеитис

Препорачаната доза на Хумира за возрасни пациенти со увеитис е почетна доза од 80 мг,
следено со 40 мг секоја втора недела, почнувајќи една недела по почетната доза. Постои
ограничено искуство во започнувањето на терапија само со Хумира. Третманот со Хумира
треба да биде во комбинација со кортикостероиди и/или со други не-биолошки
имуномодулаторни агенси. Истовремената употреба на кортикостероиди може постепено да
се намалува во согласност со клиничката пракса, почнувајќи по две недели од почетокот на
третманот со Хумира.

годишно (види дел 5.1).

Се препорачува користа и ризикот од континуирана долготрајна терапија да се оценува



Постари пациенти

Не е потребно подесување на дозата.

Особе на функција на црниот дроб и/или бубрегот

Хумирата не е испитана кај оваа група на пациенти. Затоа не можат да се дадат препораки за дозирањето.

Педијатриски пациенти

Полартикуларен јуvenilен идиопатски артритис на возраст од 13 години

За пациенти на возраст од 13 години дозата е 40 mg адалимумаб секоја наредна недела

без оглед на површината на телото.

Докапаните податоци сугерираат дека клиничкиот одговор најчесто се постигнува во тек на 12 недели од третманот.

Треба внимателно да се разгледа продолжување на терапијата ако пациентот не реагира во тек на овој временски период.

Адолесценти со хидраденитис супуратива (од 12 години)

Хумирата не е испитана кај адолесцентни пациенти со хидраденитис супуратива.

Дозирањето на Хумирата кај овие пациенти е утврдено со фармакокинетскиот модел и симулацијата (види дел 5.2.).

Препорачаната доза на Хумира кај адолесцентни пациенти (од 12 години) со умерен до тежок хидраденитис супуратива е 40 mg во Недела 0, потоа 40 mg секоја наредна недела почнувајќи од Недела 1 преку супкутана инјекција. За време на третманот со Хумира ако е потребно може да се употребуваат антибиотици. Се препорачува во текот на терапијата со Хумира пациентите на дневна база да употребуваат топичен антисептик на местото со ХС лезии.

Продолжување на терапијата треба внимателно да се разгледа кај пациенти кај кои нема подобрување по 12 недела.

Ако третманот се прекине, Хумира 40 mg секоја наредна недела треба да се воведе (види податоци за возрастни во дел 5.1.)

При континуирана долготрајна терапија треба периодично да се оценува користа и ризикот (види податоци за возрастни во дел 5.1.)

Не постојат податоци за употреба на Хумира кај деца помали од 12 години за оваа индикација.

Начин на примена

Хумирата се применува како супкутана инјекција. Деталните инструкции за примена на лекот се наоѓаат во упатството за пациентот.



4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Пречувствителност кон активната материја или другите компоненти од препаратот. (види секција 6.1)

Активна туберкулоза или друга тешка инфекција како што е сепса, и опортунистички инфекции (види секција 4.4).

Умерено до тешко срцево оштетување (NYHA класа III/IV) (види секција 4.4).

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПРЕДУПРЕДУВАЊЕ

Со цел да се подобри следливоста на биолошките лекови, трговското име и серискиот број на администрираниот лек треба да бидат јасно евидентирани.

Инфекции

Пациентите кои земаат TNF- антагонисти се почувствителни кон сериозни инфекции. Нарушена функција на белите дробови може да го зголеми ризикот за развој на инфекции. Поради тоа, пациентите мора внимателно да се мониторираат за инфекции, вклучувајќи туберкулоза, пред, за време и по третманот со Хумира. Поради тоа што елиминацијата на адалIMUMAB може да трае до 5 месеци, потребно е мониторирање низ целиот овој период.

Третманот со Хумира не смее да се отпочне кај пациенти со активни инфекции, вклучувајќи хронични или локални инфекции се додека инфекциите не се контролираат. Кај пациентите кои биле изложени на туберкулоза и пациенти кои патувале во предели со висок ризик на туберкулоза или ендемски микози, како што се хистоплазмоза, кокцидиомикоза, или бластомикоза, ризикот и користа од третманот со Хумира треба да се разгледа пред отпочнувањето на терапијата (види други опортунистички инфекции).

Пациентите кај кои се развила нова инфекција додека биле под третман со Хумира треба внимателно да се мониторираат и да подлегнат на комплетна дијагностичка евалуација. Администрацијата на Хумира треба да се прекине ако пациентот развие нова сериозна инфекција или сепса, и потребно е да се отпочне соодветна антимикробна или антипаразитна терапија се додека инфекцијата се контролира. Лекарите треба да бидат внимателни кога размислуваат за употреба на Хумира кај пациенти со историја на повратна инфекција или при постоечки услови кои може да ги предиспонираат пациентите кон инфекции, вклучувајќи ја и истовремената употреба на имunosupресивни лекови.

Сериозни инфекции

Пријавени се сериозни инфекции, вклучувајќи сепса, поради бактериски, микобактериски, инвазивни габични, вирусни или други опортунистички инфекции како што е листериоза и пневмоцистис кај пациенти кои примаат Хумира.

Другите сериозни инфекции кои се забележани во клиничките испитувања вклучуваат пневмонија, пиелонефритис, септичен артритис и септикемија. Пријавени се хоспитализација или фатални исходи придружени со инфекции.



Постојат пријави за туберкулоза кај пациенти кои примаат Хумира. Треба да се забележи дека кај најголемиот број од овие пријави туберкулозата била екстра-пулмонална, на пр. дисеминирана.

Пред отпочнувањето на терапијата со Хумира сите пациенти мора да се евалуираат и за активна или инактивна (латентна) инфекција со туберкулоза. Оваа евалуација треба да вклучува детална медицинска историја на пациентите со лична историја на туберкулоза или м ожна претходна експозиција со пациенти со активна туберкулоза и претходна и/или сегашна имуносупресивна терапија. Соодветни тестови за скрининг, на пр. туберкулин кожен тест и радиографија на белите дробови треба да се изведат кај сите пациенти (можат да се применат локалните препораки). Се препорачува да изведувањето на овие тестови се забележува во картичката за внимание за секој пациент. Се посетуваат лекарите за ризикот од лажно негативни туберкулин кожни тестови, особено кај пациенти кои се сериозно болни или имунокомпромитирани.

Ако се дијагностицира активна туберкулоза, терапијата со Хумира не смее да се отпочне (види секција 4.3).

Во сите случаи опишани подолу, потребно е многу внимателно да се разгледа односот корист и ризик од примената на терапијата.

Ако се сомнева на латентна туберкулоза, треба да се консултира лекар со искуство во третман на туберкулоза.

Ако се дијагностицира инактивна (латентна) туберкулоза, мора да се отпочне соодветен третман за латентна туберкулоза со анти-туберкулозна профилатичка терапија пред отпочнувањето на Хумира, во согласност со локалните препораки.

Употребата на анти-туберкулозна профилатичка терапија треба да се преиспита пред отпочнување на терапија со Хумира кај пациенти со неколку или значајни ризик фактори за туберкулоза и покрај негативниот тест за туберкулоза.

Локал профилатички третман за туберкулоза, случаен на реактивирана туберкулоза се појавиле кај пациенти третирани со Хумира. Некои пациенти кои претходно успешно биле третирани за активна туберкулоза имаат развиено активна форма на туберкулоза додека биле под третман со Хумира.

Пациентите треба да бидат инструментирани да побараат медицински совет ако за време или по терапијата со Хумира се појават знаци/симптоми (на пр. перзистирачка кашлица, добивање/губење во тежина, треска од низок степен, млтавост) кои сугерираат на туберкулозна инфекција.

Други опортунистички инфекции

Опортунистички инфекции, вклучувајќи инвазивни габични инфекции се забележани кај пациенти кои примаат Хумира. Овие инфекции не постојано се препознаваат од страна на пациентите кои примаат TNF антагонисти и ова резултира со пролонгирање на соодветен третман, понекогаш со фатален исход.

Кај пациентите кои развиле знаци и симптоми како што се треска, замор, губење на тежина





Имуносупресија

Не се пријавени сериозни алергиски несакани дејства при субкутана администрација на Хумира во текот на клиничките студии. Не-сериозни алергиски реакции при употреба на Хумира не биле толку честы во текот на клиничките студии. Постмаркетиншки, по администрацијата на Хумира многу ретко се пријавени сериозни алергиски реакции вклучувајќи анафилактика. Ако се појави анафилактична реакција или друга сериозна алергиска реакција, администрацијата на Хумира треба веднаш да се прекине и да се отпочне соодветна терапија.

Алергиски реакции

се развијат. Невролошка проценка треба да се спроведе кај пациенти со не-инфективен интермедијален уевитис пред започнувањето на терапијата со Хумира и редовно за време на третманот да се оцени постоечки демиелинизирачки заболувања или демиелинизирачки заболувања што ќе поврзат помеѓу интермедијален уевитис и централно демиелинизирачко нарушување. Хумирата треба да се разгледува ако се развијат некои од овие нарушувања. Постојат пре-егзистирачки или неодамнешни демиелинизирачки заболувања на ЦНС, прекин на периферни демиелинизирачки болести, вклучувајќи и Guillain-Barré синдром. Докторите кои демиелинизирачко заболување вклучувајќи мултипла склероза и оптички невритис и појава на егзацербација на клинички симптоми и/или радиораска потврда на Антагонистите на TNF вклучувајќи ја и Хумира се придружени, во ретки случаи, со нова

Невролошки ефекти

Носителите на вирусот на хепатитис Б кои имаат потреба од третман со Хумира треба внимателно да се мониторираат за знаци и симптоми на активна инфекција со вирус на хепатитис Б во тек на терапијата и неколку месеци по завршувањето на терапијата. Не се достапни адекватни податоци за третманот на пациенти кои се носители на ХБВ со активна инфекција на ХБВ. Кај пациентите кои развиле реактивација на ХБВ, третманот со Хумира треба да се отпочне ефикасна антивирусна терапија со соодветен со лекар специјалист за лекување на ХБВ.

Кај пациенти кои се хронични носители на вирусот на хепатитис Б се јавила реактивација кога примале антагонист на TNF вклучувајќи ја и Хумира. Некои случаи имале фатален исход. Пациентите со ризик за инфекција со ХБВ треба да се евалуираат за претходно присуство на инфекција со хепатитис Б пред отпочнувањето на терапија со Хумира. Локално испитувањето покаже позитивен тест на хепатитис Б инфекција, се препорачува консултација

Реактивација на хепатитис Б

препотување, кашлица, диспнеја, и/или белодобни инфилтрати или други сериозни системски заболувања со или без истовремен шок, треба да се сомнева на инвазивна табична инфекција и веднаш да се прекине администрацијата на Хумира а да се отпочне соодветна антибиотична терапија.

Во студија на 64 пациенти со ревматоиден артритис кои биле третирани со Хумира, немало податок за намалување на хиперсензитивноста од задоцнет тип, намалување на нивната на имуноглобулини, ниту промена во енумерација на ефекторните T-, B-, NK-клетки, моноцити/макрофаги, и неутрофили.

Малигнитети и лимфопролиферативни заболувања

Во контролирани делови од клинички испитувања на антагонисти на TNF, забележани се повеќе случаи на малигнитети вклучувајќи лимфопролиферативни малигнитети кои имаат антагонисти на TNF споредбено со контролните пациенти. Сепак, инциденцата била ниска. Понатаму, постои зголемен ризик од развивање на лимфопролиферативни малигнитети со ревматоиден артритис со долготрајна, високо активна форма на инфламаторното заболување, што ја усложнува проценката на ризикот. Според досегашното знаење, можниот ризик за развој на лимфопролиферативни малигнитети кај пациенти со антагонист на TNF не може да се исклучи.

Пријавени се малигни болести, некои од нив фатални кај деца, адолесценти и млади возрасни особи (старост до 22 години) кои примиле терапија со антагонисти на TNF (терапијата била започната на старосна возраст ≤ 18 години), вклучувајќи и постмаркетиншко следење. Околу половина од случаите беа лимфопролиферативни, Останатите случаи вклучуваа разни малигни заболувања, обично асоцирани со имуносупресивна терапија. Не може да се исклучи ризик од развој на малигнитет кај деца и адолесценти кои се лекувани со антагонисти на TNF.

Идентификувани се ретки постмаркетиншки случаи на хепатоспленичен T-клеточен лимфом кај пациенти третирани со адалимумаб. Овој редок тип на T-клеточен лимфом е многу агресивен и најчесто е фатален. Некои од овие хепатоспленични T-клеточни лимфопролиферативни заболувања на Хумира се појавиле кај помлади пациенти кои истовремено примале и третман со азатиоприн или 6-меркаптопурин за третман на инфламаторни заболувања на цревата. Не може да се исклучи ризикот од развој на хепатоспленичен T-клеточен лимфом кај пациенти третирани со Хумира (види секција 4.8).

Не се изведени студии кои вклучуваат пациенти со историја на малигнитет или кај кои третманот со Хумира е продолжен по развој на малигнитет. Оваа дополнителна претпазливост треба секогаш да се практикува при примената на Хумира кај овие пациенти (види секција 4.8).

Сите пациенти, и особено пациенти со медицинска историја на екстензивна имуносупресивна терапија или псориазични пациенти со историја на третман со PUVA треба да се испитаат за присуство на немеланомски карцином на кожа пред и во тек на третман со Хумира. Исто така се пријавени случаи на меланом и карцином на Меркеловите клетки кај пациенти лекувани со антагонисти на TNF, вклучително и адалимумаб (види секција 4.8).

Во развојни клинички испитувања кои ја евалуираат употребата на друг анти-TNF лек, инфликсимаб, кај пациенти со умерена до тешка хронична опструктивна белодробна болест (COPD), на третман со инфликсимаб се пријавени повеќе малигнитети, највеќе на белите дробови или главата и вратот во споредба со контролните пациенти. Сите пациенти имале историја на тешки пушачи. Поради тоа, потребна е претпазливост која се користи бидејќи од антагонисти на TNF кај пациенти со COPD, како и кај пациенти со зголемен ризик од





Автомун процес

Во клиничко испитување со друг антагонист на TNF е забележано влошување на конгестивната срцева слабост и покачување на морталитетот. Исто така, пријавени се случаи на влошување на конгестивната срцева слабост кај пациенти кои примат Хумира. Хумира треба да се користи со претпазливост кај пациенти со лесно срцево оштетување (NYHA класа I/II). Хумира е контраиндицирана при умерено до тешко срцево оштетување (види секција 4.3). Третманот со Хумира мора да се прекине кај пациенти кај кои се развили нови или се влошиле симптомите на конгестивната срцева слабост.

Конгестивна срцева слабост

Пациентите кои примат Хумира можат да примат истовремено различни вакцини, освен живи вакцини. Примена на живи вакцини кај деца кои биле изложени на адалимумаб во утерусот не се препорачува до 5 месеци од последната доза на адалимумаб што ја примила мајката во текот на бременоста. Се препорачува кај педијатриските пациенти ако е можно, да се имунизираат во согласност со постоечките водичи за имунизација пред отпочнувањето на терапијата со Хумира.

Во студија на 226 возрасни субјекти со ревматоиден артритис кои биле третирани со адалимумаб или плацебо е забележан сличен одговор на создавање на антитела кон стандардната 23-валентна пневмококна вакцина и инфлуенца тривалентната вакцина. Нема податоци за секундарната трансмисија на инфекцијата преку живи вакцини кај пациенти кои примат Хумира.

Вакцинација

Со употребата на антагонисти на TNF се пријавени ретки случаи на панцитопенија, вклучувајќи апластична анемија. Несакани дејства од страна на хематолошкиот систем, вклучувајќи медицински значајна цитопенија (на пр. тромбцитопенија, леукопенија) не толку често се пријавени со Хумира. Сите пациенти треба да се посоветуваат да веднаш побараат медицинска помош ако развијат знаци и симптоми кои сугерираат на крвна дисक्रазија (на пр. перзистирачка треска, модрици, крварење) додека примат Хумира. Кај пациенти со потврдени значајни хематолошки абнормалности треба да се земе во предвид прекин на терапијата со Хумира.

Хематолошки реакции

Не е познато дали терапијата со адалимумаб мго зголемува ризикот од развој на дисплазија или карцином на колонот. Сите пациенти заболени од улцерозен колит се со зголемен ризик за развој на дисплазија или карцином на колонот (на пр. пациенти со долгорочен улцерозен колитис или примарен склерозирачки колоангитис) или пациенти кои претходно биле заболени од дисплазија или карцином на колонот, треба да бидат тестирани во пропишаните интервали пред започнување на терапијата и во текот на терапијата. Ова тестирање треба да вклучува колоноскопија и биопсија според локалните препораки.

малингнитет поради пушење (тешки пушачи).



Хумира е испитувана кај пациенти со ревматоиден артритис, полиартикуларен јувенилен идиопатски артритис и псоријатичен артритис, кои ја земале како монотерапија и кај оние

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ВИДОВИ ИНТЕРАКЦИИ

Види под вакцинација

Лејдјатриска популација

Фреквенцијата на сериозни инфекции кај пациенти постари од 65 години кои го примат лекот Хумира (3,7%), била поголема од колку кај пациенти помлади од 65 години (1,5%). Некои од пријавените случаи има смртен исход. При лекување на стари пациенти, треба да се обрне посебно внимание од зголемувањето на ризикот за настанување на инфекции.

Примена кај стари пациенти

Неуспех на третманот за Крон-ова болест може да укажува на присуство на фиксна фибротична структура која налага хируршки третман. Докапаните податоци сугерираат дека Хумира не предизвикува ниту ги влошува стриктурите.

Опструкција на тенките црева

Постои лимитирано искуство во однос на безбедноста на хируршките процедури кај пациенти кои се третирани со Хумира. Долгот на полуживот на Хумира треба да се земе во предвид ако се планира оперативен зафат. Пациентот кај кој е потребно да се изведе операција додека прима Хумира треба внимателно да се набљудува за појава на инфекции, и евентуално да се преземат соодветни мерки. Постои лимитирано искуство во однос на безбедноста кај пациенти кои подлежат на апропластика додека примат Хумира.

Операции

(Види секција 4.5.)

Истовремена администрација на адалимумаб со други биолошки DMARD (анакина и абатацепт) или други антагонисти на TNF не се препорачува поради зголемен ризик од инфекции, вклучувајќи сериозни инфекции и други потенцијални фармаколошки интеракции

Во клиничките студии се забележани сериозни инфекции при истовремена употреба на анакина и други антагонисти на TNF, етанерцепт, при што не е забележана клиничка корист споредбено само со етанерцепт. Поради природата на несаканите дејства кои се забележани со комбинацијата етанерцепт и анакина, слична токсичност може да резултира од комбинацијата на анакина и други антагонисти на TNF. Поради тоа, комбинацијата на адалимумаб и анакина не се препорачува (види секција 4.5).

Истовремена администрација на биолошки DMARDs или TNF антагонисти

Третманот со Хумира може да резултира со создавање на автоимунни антитела. Влијанието на долготраен третман со Хумира врз развојот на автоимунни заболувања е непознато. Ако пациентот при третман со Хумира развие симптоми кои се суштествени на синдром кој наликува на Лупус и ако е позитивен на антигелна насочени кон двојниот ланец на ДНК, понатамошниот третман со Хумира не смее да продолжи (види секција 4.8).



Претклиничките податоци за влијанието на адалимумаб во фертилниот период не се

ФЕРТИЛИТЕТ

Како и да е, поради тоа што имуноглобулините се излачуваат во мајчиното млеко, жените не смеат да дојат најмалку 5 месеци по последниот третман со Хумира.
Не е познато дали адалимумаб се излачува во мајчиното млеко или системски се апсорбира по интестијата.

Доене

Бременост.
Поради инхибиција на TNF α , администрацијата на адалимумаб во тек на бременоста може да влијае врз нормалниот имун одговор кај новороденото. Администрацијата на адалимумаб не се препорачува во тек на бременоста. Адалимумаб може да ја помине плацентата и да навлезе во серумот на новороденчката родени од мајки кои биле третирани со адалимумаб за време на бременоста. Како последица, овие новороденчката може да имаат зголемен ризик од инфекции. Не се препорачува администрација на живи вакцини кај новороденчката кои биле изложени на адалимумаб in utero, 5 месеци по последната администрацијата доза на адалимумаб на мајката за време на нејзината бременост.
Во развојни студии врз мајмун за утврдување на токсичноста, не постои индикација за токсичност по мајката, ембриотоксично или тератогено дејство. Не се достапни претклинички податоци за адалимумаб за постнатална токсичност. (види секција 5.3).
За Хумира не се достапни клинички податоци за ефекти врз бременоста.

Бременост

За Хумира не се достапни клинички податоци за ефекти врз бременоста.
Кај жените во репродуктивен период се препорачува примена на контрацептивни средства за спречување на забременување и да се продолжи со нејзината употреба најмалку пет месеци по последниот третман со Хумира.

Жени во репродуктивен период/ контрацепција кај мајки и жени

4.6 ФЕРТИЛИТЕТ, БРЕМНОСТ И ДОЕНЕ

Комбинацијата на Хумира и абатацепт не се препорачува (види секција 4.4 Истовремена употреба на биолошки DMARD или TNF антагонисти).
Комбинацијата на Хумира и анакинра не се препорачува (види секција 4.4 Истовремена употреба на биолошки DMARD или TNF антагонисти).

кои примаат и метотрекат. Создавањето на антитела било помало кога Хумира се давала заедно со метотрекат во споредба со употребата како монотерапија. Администрацијата на Хумира без метотрекат резултирала со зголемено создавање на антитела, појачан клиренс и намалена ефикасност на адалимумаб (види секција 5.1).

4.7 ЕФЕКТИ НА ЛЕКОТ ВРЗ УПРАВУВАЊЕ СО МОТОРНО ВОЗИЛО ИЛИ МАШИНА

Хумира може да има мало влијание врз способноста за управување на возила и ракување со машини. Може да се појави вртоглавица и пореметување во видот по администрација на Хумира (види секција 4.8).

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Краток преглед на безбедносниот профил

Хумира е испитувана на 9 506 пациенти во контролирани и отворени студии во тек на 60 месеци или повеќе. Овие студии вклучувале пациенти со ревматоиден артритис со краткотрајна и долготрајна болест, јувенилен идиопатски артритис како и пациенти со аксијален спондилоартритис (анкилозантен спондилитис и аксијален спондилоартритис без радиографски докази на AS), псорјатичен артритис/крон-ова болест/улцерозен колитис, псориаза, хидраденитис/супуратива и пациенти со увентис. Првичните студии кои вклучувале 6.089 пациенти кои примиле Хумира и 3.801 пациенти кои примиле плацебо или активен споредбен лек за време на контролниот период.

Односот на пациенти кои го прекинале третманот поради несакани дејства во текот на двојно-слепиот, контролиран период од испитувањата бил 5,9 % за пациенти кои примиле Хумира и 5,4% за пациентите кои го примале контролниот третман.

Најчести пријавени несакани дејства се инфекции (како назофарингитис, инфекција на горниот дел на респираторниот тракт и синуситис), реакција на местото на инјектирање (еритем, чешање, хеморагија, болка и оток), главоболка и мускулоскелетна болка.

Во тек на примена на Хумира се пријавени сериозни несакани ефекти. Антагонистите на TNF, како што е Хумира, влијаат на имуниот систем и нивната примена може да влијае на отпорноста на организмот кон инфекции и карцином. Фаталните и по живот опасните инфекции (вклучувајќи сепса, опортунистички инфекции и туберкулоза) XBB реактивација и различни малигнитети (вклучувајќи леукемија, лимфом и HSTCL) се пријавени во текот на терапијата со Хумира. Исто така се пријавени сериозни хематолошки, невролошки и автоимунни реакции. Тие вклучуваат ретки извештаи за панцитопенија, апластична анемија, демиелинизирани заболувања на централниот и периферниот нервен систем и извештаи за лупус, состојби поврзани со лупус и Стивенс-Џонсон синдром

Педијатриска популација

Несакани дејства кај педијатриски пациенти

Општо земено, несаканите дејства кај педијатриски пациенти биле слични по честота и тип со оние забележани кај возрасните пациенти.

Табеларен приказ на несаканите реакции

Листата на несакани реакции е базирана на искуството од клиничките испитувања и постмаркетинското искуство и во неа несаканите реакции се прикажани по системски



органи и честотата (во табела 1 подолу: многу често ($\geq 1/10$); често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); не толку учести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) и многу ретки не можат да се утврдат од достапните податоци. Во секоја група за одредена честотност, несаканите ефекти се наведени според опаѓачка сериозност. Опфатени се несакани дејства кои најчесто се јавуваат при терапија на разни индикации. Означување со свесдичка (*) има во колоната – системски орган, доколку дополнителна информација има во секциите 4.3, 4.4 и 4.8.

Табела 1
Несакани реакции

Системски орган	Честота	Несакани реакции
Инфекции и инфестации*	Многу чести	Инфекции на респираторниот тракт (вклучувајќи инфекции на долниот и горниот респираторен тракт, пневмонија, синуситис, фарингитис и херпесна пневмонија) Системски инфекции (вклучувајќи сепса, кандидијаза и инфлуенца) Интегинални инфекции (вклучително и вирусен гастроентеритис), Инфекции на кожата на меките ткива (вклучително паронихија, целулитис, импетиго, некротизирачки фасциитис и херпес зоостер), Инфекции на увото Орални инфекции (вклучително херпес симплекс, опарен херпес и инфекции на забите), Инфекции на репродуктивниот тракт (вклучително вулвовагинални микотички инфекции), Инфекции на уринарниот тракт (вклучително пиелонефритис) Гачични инфекции Инфекции на зглобовите Невролошки инфекции (вклучително вирусен менингитис), Опортунистички инфекции и туберкулоза (вклучително кокацидиомикоза, хистоплазмоза микобактериум авиум комплексни инфекции), Бактериални инфекции, Инфекции на очите Дивертикулитис [1]
Неоплазми – бенигни, малигни и неодредени (вклучително цисти и полипи)	Чести	Рак на кожата без меланома (вклучително карцином на базални клетки и сквамозен карцином), Бенигна неоплазма Лимфоми **, Неоплазми на цврсти органи (вклучително рак на дојка, неоплазми на белите дробови и на тироидата) Меланома** Лейкемија [1] Хепатоспленичен лимфом на Т-клетките [1] Карцином на Меркел (невроендокрин карцином на кожата) Лейкопенија (вклучително неутропенија и
Заболувања на крва и	Многу чести	





лимфниот систем	Чести	Не толку чести	Чести	Не толку чести	Пулмонарна емболија [1], Анемија Левкоцитоза, тромбоцитопенија Идиопатска тромбоцитопенична пурпура
Заболувања на имунолошкиот систем*	Чести	Не толку чести	Ретки	Чести	Хиперсензитивност, Алергии (вклучително и сезонски алергии) саркоидоза [1] анафилаксија [1]
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Многу чести	Чести	Чести	Чести	Покачено ниво на липиди Хипокалиемија, покачување на мочна киселина, Абнормални нивоа на натриум во крвта, Хипокалемија, Хипергликемија, Хипофосфатемија, Дехидратација
Психијатриски нарушувања	Чести	Чести	Чести	Чести	Промени на расположение (вклучително депресија), Анксиозност, инсомнија
Нарушувања на нервниот систем*	Многу чести	Чести	Не многу чести	Ретки	Лавоболка Парестезии (вклучително хипостезија), Мигрена, Компресија на нервните корени, Цереброваскуларни нарушувања [1], Тремор, Невропатија Мултиплет склероза, Демиелинирачки нарушувања (пр оптички невритис, Guillain-Barre синдром) [1] Нарушување на видот, Конјуктивитис, Блефаритис, Оток на очите Диплопија
Нарушувања на увото и ушниот апарат	Чести	Не толку чести	Не толку чести	Чести	Вертиго Глувост, тинитус
Заболувања на срцето	Ретки	Не толку чести	Ретки	Чести	Конгестивна срцева слабост Аритмија, Миокардиален инфаркт [1], Cardiac arrest
Васкуларни заболувања	Чести	Чести	Чести	Чести	Хипертензија, Хематоми, flushing
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Чести	Чести	Чести	Чести	Астма, Диспнеја, Кашлица Пулмонарна емболија [1],



	Ретки	Интерстициална болест на белите дробови, ХОББ, Пневмонитис, Пневрална ефузия[1], Пълмонална фиброза[1]
Гastroинтестинални нарушения	Многу чести Чести Не многу чести Ретки	Абдоминална болка, Лошење и повраќање Крварење во ГИТ, Диспепсија, Гастроентерален рефлукс, Sicca syndrome, Панкреатитис, дисфагија, оток на лицето Перфорација на цревата [1]
Хепатобилиарни нарушения	Многу чести Не многу чести Ретки Непознати	Покачени црндробни ензими Холестеритис и холелитијаза, Хепатална стеатоза, Покачен билирубин Хепатитис, Реактивација на хепатитис Б [1] Автомун хепатитис [1] Хепатална инсуфициенција[1]
Нарушување на кожата и субкутаните ткива	Чести Не многу чести Ретки Непознати	Осип (вклучително ексфолиативен осип), Влошување или нова појава на псоријаза (вклучително палмплантарна псоријаза) [1], Уртикарија, Модрици (вклучително пурпура), Дерматитис (вклучително екзем), Онихокласис, Хиперхидроза, алопеција[1], пруритус Нокно потење, лузни еритема мултиформе[1], Stevens-Johnson Syndrome[1], ангиоедем[1], кожен васкулитис[1] Влошување на симптомите на дерматомиозитис[1]
Нарушување на мускулоскелетниот систем и свързното ткиво	Многу чести Чести Не многу чести Ретки	Мускулоскелетна болка Мускулни грчeви (вклучително повишена крвна креатин фосфокиназа) Работимегила, Системски лупус еритематозус Lupus-like syndrome[1]



Во стожерни контролирани студии, степенот на инфекци бил 1.51 по пациент-години кај пациентите лекувани со Хумира и 1.46 по пациент-години кај пациентите кои примале плацебо или активна контрола. Најчести инфекции биле назофарингитис, инфекции на горниот респираторен тракт и синуситис. По санирањето на инфекциите поголемиот број на пациенти го продолжила лекувањето со Хумира.

Инфекции

Во стожернилопостски контролирани студии, 12.9% од пациентите кои се лекувани со Хумира развиле реакции на местото на примена на инјекцијата (еритем и/или чешање, крварење, болка или оток), во споредба со 7.1% од пациентите кои примале плацебо или активна контрола. Реакциите на местото на примена на инјекциите не биле причина за исклучување на лекот.

Реакции на местото на примана на инјекцијата

Опис на селектирани несакани реакции

Безбедносниот профил на пациентите со увентис третирани со Хумира секоја втора недела беше во согласност со познатиот безбедносен профил на Хумира.

Увентис

Безбедносниот профил на пациентите со хидраденитис супуратива третирани со Хумира неделно се во согласност со познатиот безбедносен профил на Хумира

Хидраденитис супуратива

*повеќе информации можат да се најдат во секциите 4.3, 4.4 и 4.8
**вклучително и екстензии на "open label" клинички студии
[1] вклучително и податоци од спонтани известувања

Нарушувања на бубрежите и уринарните патишта	Чести	Бубрежно оштетување, Хематурија
Нарушувања на репродуктивниот систем и дојките	Чести	Еректилна дисфункција
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација*	Многу чести	Реакции на местото на инјектирање (вклучително и еритем на местото на инјектирање) Болка во градите, Оток, Пирексија[1] Инфламација
Иситувања*	Чести	Нарушувања на коагулацијата и крварењето (вклучително пролонгирано активирано парцијално тромбoplastинско време), позитивен тест за автоантитела (вклучително и антитела за двојновержна ДНК) Локална крвна лактат дехидрогеназа
Повреда, трпење и процедурални компликации	Чести	Нарушено заздравување



пациенти кои се лекувани со адалимумаб (види 4.4).

Ретки постмаркетиншки случаи на хепатоспленичен Т-клеточен лимфом се пријавени кај

пациент-годишни терапија (види секција 4.4).

Стапката на немеланомски карцином на кожата и лимфоми била 0,2 и 0,3 на 1000 лимфомите и немеланомскиот карцином на кожата, бил околу 2,7 на 1000 пациент-годишни. Пациентите со ревматоиден артритис, соопштената стапка на малигнитет, исклучувајќи ги

Во пост-маркетиншките искуства од јануари 2003 до декември 2010 година, највеќе кај

лимфомите 1,3 на 1000 пациент-годишни терапија.

немеланомски карцином на кожата е приближно 9,6 на 1000 пациент-годишни терапија, а на кожата е приближно 8,5 на 1000 пациент-годишни терапија. Забележаната стапка на стапка на малигн заболувања, вклучувајќи ги и лимфомите и немеланомскиот карцином од 3,3 години на 6,427 пациенти и преку 26,439 пациент-годишни терапија, забележаната

Со анализа на збирните резултати од овие студии и студиите што течат со просечно траење

годишни терапија кај контролните пациенти.

годишни терапија помеѓу пациентите лекувани со Хумира и 0,6 (0,1,4,5)) на 1000 пациент-

Зачестеноста (95%интервал на доверба)на лимфоми била 0,7(0,2,2,7) на 1000 пациент-

Хумира и кај 0,6 (0,1, 4,5) на 1000 пациент-годишни терапија кај контролните пациенти.

доверба) од 2,7 (1,4,5,4) на 1000 пациент-годишни терапија кај пациентите лекувани со

на кожата, карцином со сквамозни клетки бил присутен со зачестеност (95%интервал на

Хумира и 3,2 (1,3,7,6) на 1000 пациент-годишни кај контролните пациенти. Од сите карциноми

кожата била 8,8 (6,0,13,0) на 1000 пациент-годишни терапија кај пациентите лекувани со

група пациенти). Зачестеноста (95% интервал на доверба)на немеланомски карцином на

на третманот било 4 месеци за пациентите кои примале Хумира и 3,8 месеци за контролната

1000 пациент-годишни терапија кај 3,444 пациенти од контролната група (средно времетраење

терапија помеѓу 5,291 пациенти лекувани со Хумира, наспроти стапка од 6,3(3,4, 11,8)на

со зачестеност (95% интервал на доверба) од 6,8 (4,4,10,5) на 1000 пациент-годишни

појава на малигн заболувања, вклучувајќи лимфоми и немеланомски карцином на кожата,

хипердентитис супурација Crohn-ова болест, улцерозен колитис и увеитис, пријавена е

спондилоартритис без радиографски докази за AC, псоријатичен артритис, псоријаза,

умерен до тежок активен ревматоиден артритис, анкилозантен спондилитис, аксиален

Во стожерни контролираните студии кои траеле барем 12 недели кај возрасни пациенти со

идиопатски артритис не се пријавени малигнитети.

Во студија со Хумира кај 249 пациент со изложеност од 655,6 пациент-годишни со јувенилен

Малигни и лимфопролиферативни заболувања

терапијата и може да претставува активирање на латентната болест.

број на случаи на туберкулоза се јавиле во првите 8 месеци од започнувањето на

кокидиомикоза, пневмоциститис, кандидијаза, аспергилноза и листериоза). Поголемиот

инфекции (на пр. дисеминирана или екстрапулмонална хистоплазмоза, бластомикоза,

(вклучувајќи милијарна и екстрапулмонална локализација) и инвазивни опортунистички

фатални инфекции, кои ретко се јавувале), вклучувајќи извештај за туберкулоза

Во контролирани, отворени студии со Хумира, пријавени се сериозни инфекции (вклучувајќи

контрола.

Хумира и 0,03 по пациент-годишни кај пациентите кои примале плацебо или активна Инциденцата на потешки инфекции била 0,04 по пациент-годишни кај пациентите лекувани со

Во студиите I-V на ревматоиден артритис во повеќе наврати се змеани променорци на крв за тестирање на антигела. Во овие студии, 11,9% од пациентите лекувани со Хумира и 8,1% од пациентите кои примале плацебо или активна контрола, кои имале негативни анти-нуклеарни антигела на почетокот, во 24-та недела покажале позитивен титар. 2 пациенти од 3441 лекувани со Хумира во сите студии со ревматоиден артритис и псориаатичен артритис развиваат клинички знаци кои укажуваат на новонастанување на синдром кој е сличен на лупус. Составата на пациентот се подобрило по прекин на терапијата. Ниеден пациент не разви лупусен нефритис или симптоми на ЦНС.

Хепато-бупарни настани

Во контролирани фаза 3 студии на Хумира кај пациенти со ревматоиден артрит и псориаатичен артрит со траење на контролниот период од 4 до 104 недели, покачување на ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ и забележано кај 3.7% од пациентите третирани со Хумира и 1.6% кај пациентите од контролната група.

Во контролирано фаза 3 студии на Хумира кај пациенти со јувенилен идиопатски артритис, покачување на ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ и забележано кај 6.1% од пациентите третирани со Хумира и 1.3% кај пациентите од контролната група.

Покачувањето на ALT и забележано кај пациенти кои истовремено се третирани со метотрекат. Во контролирана фаза 3 студии на Хумира кај пациенти со Хронова болест и улцерозен колитис со траење на контролниот период од 4 до 52 недели, покачување на ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ и забележано кај 0.9% од пациентите третирани со Хумира и 0.9% од пациентите од контролната група.

Во контролирана фаза 3 студии на Хумира кај пациенти со плакарна псориаза со траење на контролниот период од 12 до 24 недели, покачување на ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ и забележано кај 1.8% од пациентите третирани со Хумира и 1.8% кај пациентите од контролната група.

Во контролирани студии на Хумира (иницијална доза од 160 mg во Недела 0 и 80 mg во Недела 2, проследено со 40 mg секоја почетна недела до Недела 4), како и кај пациенти со хидраденитис супуриатива со контролен период во времетраење од 12 до 16 недели, покачување на ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ и забележано кај 0.3% од пациентите третирани со Хумира и 0.6% контролни пациенти.

Во контролирани испитувања на Хумира (почетна доза од 80 mg во недела 0 следено со 40 mg на секои втора недела со почеток во недела 1) кај пациенти со увентис до 80 недели, со средна изложност на 166,5 дена и 105,0 дена во Хумира третирани и контролно-третирани пациенти, односно ALT покачувањето $\geq 3 \times \text{ULN}$ се случи во 2,4% од Хумира третирани пациенти и 2,4% од контролно третирани пациенти.

Кај сите индикации во клиничките студии пациентите со покачени нивоа на ALT биле без симптоми и во повеќето случаи покачувањата биле предни и биле решени со континуиран третман. Но, има постмаркетиншки извештаи за појава на црнодробна инсуфициенција како и помалку сериозни заболувања на црниот дроб, кои можат да претходат на црнодробна инсуфициенција, како хепатитис вклучително и аутоимун хепатитис кај пациенти кои примат адалимуаб.



Во студии на возрасни пациенти со Хронова болест, поголема инциденца несакани настани сврзани со малигни заболувања и сериозни инфекции се забележани при употреба на комбинација на Хумира со азатиоприн/б-меркаптопурин споредено со третман само со Хумира.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Не е забележана дозно-лимитирачка токсичност во текот на клиничките испитувања. Највисокото дозажно ниво кое е испитувано биле интравенски дози од 10 mg/kg, што е околу 15 пати над препорачаната доза.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотераписка група: Имносупресивни средства; Инхибитор на Тумор Некротизирачки Фактор алфа (TNF- α) ATC код: L04AB04.

Механизам на дејство

Адалимумаб специфично се врзува за TNF и ја неутрализира биолошката функција на истиот преку блокажа на неговата интеракција со p55 и p75 клеточните површински TNF рецептори.

Адалимумаб исто така ги модулира биолошките одговори кои се индуцирани или регулирани преку TNF, вклучувајќи промени во нивоата на адхезионите молекули кои се одговорни за миграција на леукоцитите (ELAM-1, VCAM-1 и ICAM-1 со IC₅₀ од 0.1-0.2 nM).

Фармакодинамски ефекти

По третманот со Хумира, забележан е брз пад во нивоата на учесниците во инфламаторниот процес во акутната фаза (C-реактивен протеин (CRP) и седиментацијата на еритроцитите (ESR) и серумските цитокини (IL-6), споредено со почетните вредности кај пациенти со ревматоиден артритис. Серумските нивоа на матрикс металопотеиназите (MMP-1 и MMP-3) кои продуцираат ремоделирање на ткивата кои се одговорни за деструкција на рскавицата, исто така се намалени по администрација на Хумира. Пациентите кои се третирани со Хумира најчесто имаат подобрување во хематолошките знаци на хронична инфламација.

Исто така е забележано брзо намалување на CRP нивоата кај пациенти со полиартикуларен јуვენален идиопатски артрит, Хронова болест, улцеративен колит и хидраденитис супураива кај пациенти третирани со Хумира. Кај пациенти со Хронова болест при третман со Хумира е забележано намалување на бројот клетки кои експресираат инфламаторни маркери во колонот вклучително и значително намалување на експресијата на TNF α . Ендоскопски испитувања на интестиналната мукоза покажуваат докази за заздравување на мукозата кај

пациенти третирани со адалимумаб.



Humira е испитувана кај преку 3000 пациенти во сите клинички испитувања на ревматоиден артритис. Ефикасноста и безбедноста на Хумира била проценета во пет рандомизирани, двојно-слепи и добро контролирани испитувања. Некои пациенти биле третирани во времетраење до 120 месеци.

Студија на РА испитувала 271 пациент со умерен до тежок активен ревматоиден артритис, постари од 18 години, кои не одговарале на терапија со најмалку еден антиревматски модифицирачки лек и кои имале незадоволителен одговор на методите во дози од 12,5-25 mg (10 mg воколку постоела неподносливост на методите) секоја недела и кај кои дозата на методите останала постојана 10-25 mg секоја недела. Дозите на Humira од 20, 40 и 80 mg или плацебо беа давани секоја наредна недела во тек на 24 недели.

Студијата на РА II испитувала 544 пациенти со умерена до тежок активен ревматоиден артритис, постари од 18 години, кои не одговорише на терапија со најмалку еден антиревматски модифицирачки лек. Дози од 20 или 40 mg Humira се дадени во форма на субкутани инјекции секоја втора недела со плацебо секоја втора недела или секоја недела за време на 26 недели; плацебо се применувал секоја недела за истиот период. Не беше дозволено да се користат други антиревматски модифицирачки лекови.

Во студија на РА III испитувани се 619 пациенти со умерен до тежок активен ревматоиден артритис, постари од 18 години, кои имале недоволен одговор кон методите во дози од 12,5-25 mg или постоела неподносливост на 10 mg методите секоја недела. Во студијата биле три групи. Првата добила плацебо инјекции секоја недела за време на 52 недели. Втората добила 20 mg Humira секоја недела за време на 52 недели. Третата група добивала 40 mg Humira секоја втора недела со плацебо инјекции секоја втора недела. По завршување на првите 52 недели, 457 пациенти биле вклучени во отворена, продолжена фаза во која примале 40 mg Humira/MTX секоја втора недела во тек на 10 години.

Студијата на РА IV примарно ја оценила безбедноста кај 636 пациенти со умерен до тежок активен ревматоиден артритис, кои беа постари од 18 години. На пациентите им било дозволено да бидат или на третман со антиревматски модифицирачки лекови која ја примиле за првпат или да останат на претходната ревматолошка терапија, под услов да е таа стабилна терапија најмалку 28 дена. Оваа терапија вклучува методите, leflunomide, hidroksiklorohin, Sulfasalazine и/или соли на злато. Пациентите биле рандомизирани на 40 mg Humira или плацебо секоја втора недела во тек на 24 недели.

Студијата на РА V испитувала 799 возрасни пациенти кои примат методите за прв пат, со умерен до тежок активен ран ревматоиден артритис (просечно времетраење на болеста помалку од 9 месеци). Студијата ја оценува ефикасноста на комбинираниот третман со Humira во доза од 40 mg секоја втора недела/методите, монотерапија со Humira во дози од 40 mg секои две недели и монотерапија со методите во намалување на знаците, симптомите и брзината на прогресија на оштетување на зглобовите при ревматоиден артритис во тек на 104 недели. По завршување на првите 104 недели, 497 пациенти беа вклучени во отворена продолжена фаза во која беа администрирани 40 mg Хумира секоја наредна недела до 10 години.



Примарна крајна цел во студиите на РА I, II и III и секундарната цел во студиите РА IV бил процентот на пациенти кои постигнале АСР 20 одговор во 24 или 26 недели. Примарната цел во РА студијата V, бил процентот на пациенти кои постигнале АСР 50 одговор на 52. недели. РА студиите III и V имале дополнителна крајна цел во 52. недели за запирање на прогресијата на болеста (како што е приметено на рентгенските снимки). РА III студијата исто така имала за примарна цел во промената на квалитетот на животот.

АСР одговор

Процентот на пациенти третирани со Humira кои постигнале АСР 20, 50 и 70 одговор бил постојан во текот на РА студиите I, II и III. Резултатите од примената доза од 40 mg на секои две недели се прикажани во Табела 2

Табела 2

АСР одговор во плацебо-контролирани студии (Процент на пациенти)

Одговор	Студија I ^{a**}		Студија II ^{a**}		Студија 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
АСР 20 6 месеци 12 месеци	13.3%	65.1%	19.1%	46.0%	29.5%	63.3%
	NA	NA	NA	NA	24.0%	58.9%
АСР 50 6 месеци 12 месеци	6.7%	52.4%	8.2%	22.1%	9.5%	39.1%
	NA	NA	NA	NA	9.5%	41.5%
АСР 70 6 месеци 12 месеци	3.3%	23.8%	1.8%	12.4%	2.5%	20.8%
	NA	NA	NA	NA	4.5%	23.2%

^a Студија I во 24. недели, Студија II во 26. недели, Студија III во 24. и 52. недели

^c MTX=метотрексат

**p<0.01, Humira vs. Placebo

Во РА студии I-IV сите одделни компоненти на критериумите од АСР одговорот (број на чувствителни и отечени зглобови, проценка на лекарите и на пациентите за активност на болеста и болката, резултатот на индекс на онеспособеност (HAQ) и CRP (mg/dl) биле подобрени за 24-26 недели во споредба со плацебо. Во РА III студија, овие подобрувања се одржуваат во текот на 52 недели.

Во отворена студија екстензија на РА III, повеќето пациенти кои имале одговор на АСР, го одржале одговорот ори контроли и по 10 години. Од 207 пациенти, кои биле рандомизирани со Хумира 40 mg секоја наредна недела, 114 продолжиле со третман со Хумира 40 mg секоја втора недела во период од 5 години. Од тие 86 пациенти (75.4%) имале АСР 20 одговори; 72 пациенти (63.2%) имале АСР 50 одговори; и 41 пациент (36%) имале АСР 70 одговори. Од 207 пациенти, 81 пациент продолжил со третман со Хумира 40mg секоја втора недела 10 години. Од овие 64 пациенти (79.0%) имале АСР 20 одговори; 56 пациенти (69.1%) имале



ACR 50 одговори и 43 пациенти (53.1%) имале ACR 70 одговори.

Во студијата RA IV ACR 20 одговорот на пациентите третирани со Humira плус стандардна терапија бил статистички значајно подобар од пациентите третирани со плацебо плус стандардна терапија ($p < 0.001$).

Во студија RA I-IV пациентите третирани со Humira постигнале статистички значаен ACR 20 и ACR 50 одговор во споредба со плацебо, но една-две недели откако започна третманот. Во студијата RA V со пациенти кои имале ран почеток на ревматоидниот артритис, а претходно не примале methotrexate, комбинирана терапија со Humira и methotrexate довела до значително подобар и поголем ACR одговор во 52. недела, отколку монотерапија со methotrexate и монотерапија со Humira, и одговорот се одржува до 104. недела (види Табела 3).

Табела 3
ACR одговор во студија V
(процент на пациенти)

Одговор	MTX n=257	Humira n=274	Humira/ MTX n=268	p-вредност ^a	p-вредност ^b	p-вредност ^c
ACR 20						
недела 52	62.6%	54.4%	72.8%	<0.001	<0.001	0.043
недела 104	56.0%	49.3%	69.4%	0.002	<0.001	0.140
ACR 50						
недела 52	45.9%	41.2%	61.6%	<0.001	<0.001	0.317
недела 104	42.8%	36.9%	59.0%	<0.001	<0.001	0.162
ACR 70						
недела 52	27.2%	25.9%	45.5%	<0.001	<0.001	0.656
недела 104	28.4%	28.1%	46.6%	<0.001	<0.001	0.864
^a p-Вредноста е од споредбата на монотерапија со Метотрекат и комбинирана терапија со Хумира/Метотрекат со употреба на Mann-Whitney U тест. ^b p-Вредноста е од споредбата на монотерапија со Хумира и комбинирана терапија Хумира/Метотрекат со употреба на Mann-Whitney U тест. ^c p-Вредноста е од споредбата на монотерапија со Хумира и монотерапија со Метотрекат со употреба на Mann-Whitney U тест.						

Во отворена екстензија студија V кај RA, ACR стапката на одговор се одржува следено до 10 години. Од 542 пациенти кои беа рандомизирани на Хумира 40 mg секоја наредна недела, 170 пациенти продолжија со 40 mg Хумира секоја наредна недела до 10 години. Меѓу кои, 154 пациенти (90.6%) имала одговор ACR 20; 127 пациенти (74.7%) имала одговор ACR 50; и 102 пациенти (60.0%) имала одговор ACR 70.

Во 52. недела, 42.9% од пациентите кои примале Humira/methotrexate комбинирана терапија постигнале клиничка ремисија (DAS28 (CRP) < 2.6) во споредба со 20.6% од пациентите кои примале монотерапија со methotrexate и 23.4% од пациентите кои примале монотерапија Humira. Humira/methotrexate комбинираната терапија била клинички и статистички посигурна во однос на methotrexate ($p < 0.001$) и монотерапија со Humira ($p < 0.001$) во постигнување на бодест со ниска активност кај пациенти со ново-дијагностициран умерен до тежок ревматоиден артритис. Овој одговор и во двете групи на пациенти кои примале монотерапија бил сличен ($p = 0.447$).





а metotrexat
б 95% интервал на доверба за разлики во промена на скоровите помеѓу метотрекат и Хумира.
в Врз основ на анализа на поредокот
г Стеснување на зглобниот простор
Во студијата РА V, структурните оштетувања на зглобот е проценета радиографски и изразена како промена во модификуваниот вкупен Sharp скор (види Табела 5).

	Placeto/ MTX ^a	Humira/MTX 40 mg секоја втора недела	Placeto/MTX- Humira/MTX (95% Интервал на доверба ^б)	Вкупен Sharp скор	Скор на ерозии	JSN ^г скор
				2.7	1.6	1.0
				0.1	0.0	0.1
				2.6 (1.4, 3.8)	1.6 (0.9, 2.2)	0.9 (0.3, 1.4)
p-вредност				<0.001 ^г	<0.001	0.002

Табела 4
Средни радиографски промени во тек на 12 месеци во студија III

Во отворена екстензија РА студија III намалувањето на брзината на прогресија на структурните оштетувања се одржало во текот на 8 до 10 години во подгрупата на пациентите. На 8 години, 81 од 207 пациенти првично третирани со 40 mg Хумира секоја втора недела биле евалуирани радиографски. Од тие 48 пациенти не покажале прогресија на структурните нарушувања дефинирани преку промена од појдовната точка во mTSS од 0.5 или помалку. На 10 години, 79 од 207 пациенти првично третирани со 40mg Хумира секоја втора недела биле радиографски евалуирани. Од овие, 40 пациенти не покажале прогресија на структурните нарушувања дефинирани преку промена од појдовната точка во mTSS од 0.5 или помалку.

Во РА III студија, во која пациентите кои примале Humira биле со просечно времетраење на ревматоидниот артритис од околу 11 години, структурните оштетувања на зглобовите биле оценети радиографски и изразени како промена во модификуваниот вкупен резултат Sharp (Sharp Вкупно рејтинг-TSS) и неговите компоненти, резултатот на ерозија и речиси стеснување на зглобниот простор (рејтинг на стеснување на зглобниот простор -JSNS). Пациентите кои примиле Humira/methotrexate комбинирани терапија покажале значително помала радиографска прогресија од пациентите кои примале само methotrexate во тек на 6 до 12 месеци (види Табела 4).

Радиографски одговор

Од 342 субјекти првично рандомизирани со монотерапија на Хумира или комбинирана терапија Хумира/ метотрекат кои учествувале во отворената екстензија студија, 171 субјекти го завршиле 10 годишниот третман со Хумира. Меѓу кои, 109 пациенти (63,7 %) биле пријавени во ремисија на 10 година.

Средни радиографски промени во тек на 52 недели во студија V

MTX n=257	Humira n=274	Humira/MTX n=268	p- вредност ^a	p- вредност ^b	p- вредност ^c
интервал на доверба (95%)	интервал на доверба (95%)	интервал на доверба (95%)			
5.7 (4.2-7.3)	3.0 (1.7-4.3)	1.3 (0.5-2.1)	<0.001	0.0020	<0.001
3.7 (2.7-4.7)	1.7 (1.0-2.4)	0.8 (0.4-1.2)	<0.001	0.0082	<0.001
2.0 (1.2-2.8)	1.3 (0.5-2.1)	0.5 (0-1.0)	<0.001	0.0037	0.151

^a p- Вредноста е од споредбата на монотерапија со Метотрекат и комбинирани терапија со Хумира/Метотрекат со употреба на Mann-Whitney U тест.

^b p- Вредноста е од споредба на монотерапија со Хумира и комбинирани терапија

Хумира/Метотрекат со употреба на Mann-Whitney U тест.

^c p- Вредноста е од споредба на монотерапија со Хумира и монотерапија со Метотрекат со употреба на Mann-Whitney U тест.

По 52 и 104 недели на терапија, процентот на пациенти без прогресија (промена од почетниот во модификуваниот купен резултат Sharp ≤ 0.5) бил значително поголем при комбинирани терапија Humira/methotrexate (63,8% и 61,2%) во споредба со монотерапија methotrexate (37,4% и 33,5%, $p < 0.001$) и монотерапија Humira (50,7%, $p < 0.002$ или 44,5%, $p < 0.001$).

Во отворена екстензија студија V на РА, средната вредност на промената на основната вредност на година 10 во изменета Total Sharp Score беше 10.8, 9.2 и 3.9 кај пациенти почетно рандомизирани на монотерапија со метотрекат, монотерапија со Хумира и комбинирани терапија Хумира/метотрекат, соодветно. Соодветните пропорции на пациенти без радиографски одговор се 31.3 %, 23.7 и 36.7 соодветно.

Квалитет на животот и физичка функција

Квалитетот на живот поврзан со здравјето и физичката функција биле проценувани со помош на индексот на онеспособеност во четири оптимални, адекватни и добро контролирани испитувања, кои претходно имале утврден примарна точка во 52 недели од РА III студијата. Сите дози/режими на дозирање на Humira во сите четири студии покажале значително поголемо подобрување во индексот на онеспособеност од почетокот до 6-от месец во споредба со плацебо, како и во РА III студија во 52. недели. Резултатите од кратка анкета за здравјето за сите дози/режими на дозирање на Humira во сите четири студии го поддржуваат овој наод, со статистички значајни резултати на резимеата на физичките компоненти, како и статистички значајни резултати за болка и виталноста за доза од 40 mg на секои две недели. Статистички значително намалување на заморот мерено со функционална евалуација на скоровите на терапијата на хронични болести е забележано во сите три студии во кои се проценувани (РА студии I, III, IV).

Во РА студија III, подобрувањето на физичката функција и на квалитетот на животот се задржало до 520 недели (120 месеци) од отворениот третман. Подобрување на квалитетот на живот е измерено до 156 недели (36 месеци) и подобрувањето е продолжувано до тоа време.

Во студијата РА V подобрување на индексот HAQ на онеспособеност и физичките





Табела 7

Ледјаатрискки пациенти со АСР 30 одговор на 16 недела биле рандомизирани во двојно слепа фаза и примале или 24 mg/m² до максимум 40 mg Humira или плацебо секоја втора недела во текот на дополнителни 32 недела или до прогресија на болеста. Критериумите за прогресија на болеста се дефинирани како влошување на $\geq 30\%$ од почетната состојба во ≥ 3 од 6 ледјаатрискки АСР главни критериуми, ≥ 2 активни зглоба, и подобрување $> 30\%$ во не повеќе од 1 од 6 критериуми. По 32 недела или поради прогресија на болеста, пациентите беа вклучени во продолжена отворена фаза.

Старосна група	Број на пациенти на почетокот n(%)	Минимална, средна и максимална доза
4 до 7 години	31 (18.1)	10, 20 и 25 mg
8 до 12 години	71 (41.5)	20, 25 и 40 mg
13 до 17 години	69 (40.4)	25, 40 и 40 mg

Табела 6
Распределба на пациенти според старосни групи и минимална, средна и максимална доза примени во фаза OL LI

Ледјаатрискки пациенти со АСР 30 одговор на 16 недела биле рандомизирани во двојно слепа фаза и примале или 24 mg/m² до максимум 40 mg Humira или плацебо секоја втора недела во текот на дополнителни 32 недела или до прогресија на болеста. Критериумите за прогресија на болеста се дефинирани како влошување на $\geq 30\%$ од почетната состојба во ≥ 3 од 6 ледјаатрискки АСР главни критериуми, ≥ 2 активни зглоба, и подобрување $> 30\%$ во не повеќе од 1 од 6 критериуми. По 32 недела или поради прогресија на болеста, пациентите беа вклучени во продолжена отворена фаза.

Безбедноста и ефикасноста на Хумира се оценети во мултицентрично, рандомизирано, двојно-слепо испитување на паралелни групи со 171 деца (на возраст 4-17 години) со полиартритис и јувенилен идиопатичен артритис. Во отворена почетна фаза, пациентите беа поделени во две групи, третирани со метотрексат и нелекувани. Пациентите кои се во групата на нелекувани со метотрексат биле или пациенти кои никогаш не примале метотрексат или кои прекинале да примат метотрексат на 2 недела пред испитувањето. Пациентите примале стабилни дози на HSA или преднизон (≤ 0.2 mg/kg/ден или максимум 10 mg/ден). Сите пациенти во тек на 16 недела примале 24 mg/m² до максимум 40 mg Humira секоја втора недела. Дистрибуцијата на пациентите според возрастните групи, како и минималната, средната и максималната просечна доза кои се примени се прикажани во Табела 6.

Безбедноста и ефикасноста на Хумира биле оценети кај деца со активен полиартритис и јувенилен идиопатичен артритис, кои имале различни појави на јувенилен идиопатичен артрит (најчесто ревматоиден артритис, кој е позитивен или негативен полиартритис или продолжен олигоартритис).

Ледјаатрискки пациенти со АСР 30 одговор на 16 недела биле рандомизирани во двојно слепа фаза и примале или 24 mg/m² до максимум 40 mg Humira или плацебо секоја втора недела во текот на дополнителни 32 недела или до прогресија на болеста. Критериумите за прогресија на болеста се дефинирани како влошување на $\geq 30\%$ од почетната состојба во ≥ 3 од 6 ледјаатрискки АСР главни критериуми, ≥ 2 активни зглоба, и подобрување $> 30\%$ во не повеќе од 1 од 6 критериуми. По 32 недела или поради прогресија на болеста, пациентите беа вклучени во продолжена отворена фаза.

компоненти СФ 36 покажа значително подобрување ($p < 0.001$) при комбинирана терапија Humira/methotrexate наспроти монотерапија methotrexate и монотерапија со Humira на 52 недела, што се одржало до крајот на 104 недела. Помеѓу 250 субјекти кои ја завршија отворената екстензија студија, подобрување на физичката функција се одржува до 10 години од третманот.



Humira 40 mg на секои две недели е испитувана во две рандомизирани, двојно-слепи, плацебо контролирани студии во траење од 24 недели, на 393 пациенти со активен анкилозирачки спондилитис (BASDAI е 6,3 за сите групи), кои имале несоодветен одговор на конвенционалната терапија. 79 (20,1%) пациенти примале придружна терапија со антиревматски модифицирачки лекови, а 37 (9,4%) пациенти примиле пратечка терапија со гликокортикостероиди. По период на маскирање следи период на отворено испитување, во кое пациентите примале Humira 40 mg на секоја втора недела субкутано во наредните 28 недели. Кај пациентите ($n = 215, 54, 7\%$), кои не постигнале ASAS 20 во 12 или 16 или 20 недели, рано е применета терапија со adalimumab во доза од 40 mg на секоја втора недела субкутано, а потоа биле третирани во двојно-слепата статистичка анализа како пациенти кои не реагираат на терапија. Во пологемата студија AS I на 315 пациенти, резултатите покажале статистички значително подобрување на знаците и симптомите на анкилозирачкиот спондилитис кај пациентите третирани со Humira во споредба со плацебо. Значаен одговор бил најпрвин забележан во втората недела, и останал до крајот на 24-тиот недела, (Табела 8).

Анкилозирачки спондилитис

Аксијален спондилоартритис

Humira 40 mg на секои две недели е испитувана во две рандомизирани, двојно-слепи, плацебо контролирани студии во траење од 24 недели, на 393 пациенти со активен анкилозирачки спондилитис (BASDAI е 6,3 за сите групи), кои имале несоодветен одговор на конвенционалната терапија. 79 (20,1%) пациенти примале придружна терапија со антиревматски модифицирачки лекови, а 37 (9,4%) пациенти примиле пратечка терапија со гликокортикостероиди. По период на маскирање следи период на отворено испитување, во кое пациентите примале Humira 40 mg на секоја втора недела субкутано во наредните 28 недели. Кај пациентите ($n = 215, 54, 7\%$), кои не постигнале ASAS 20 во 12 или 16 или 20 недели, рано е применета терапија со adalimumab во доза од 40 mg на секоја втора недела субкутано, а потоа биле третирани во двојно-слепата статистичка анализа како пациенти кои не реагираат на терапија. Во пологемата студија AS I на 315 пациенти, резултатите покажале статистички значително подобрување на знаците и симптомите на анкилозирачкиот спондилитис кај пациентите третирани со Humira во споредба со плацебо. Значаен одговор бил најпрвин забележан во втората недела, и останал до крајот на 24-тиот недела, (Табела 8).

Humira 40 mg на секои две недели е испитувана во две рандомизирани, двојно-слепи, плацебо контролирани студии во траење од 24 недели, на 393 пациенти со активен анкилозирачки спондилитис (BASDAI е 6,3 за сите групи), кои имале несоодветен одговор на конвенционалната терапија. 79 (20,1%) пациенти примале придружна терапија со антиревматски модифицирачки лекови, а 37 (9,4%) пациенти примиле пратечка терапија со гликокортикостероиди. По период на маскирање следи период на отворено испитување, во кое пациентите примале Humira 40 mg на секоја втора недела субкутано во наредните 28 недели. Кај пациентите ($n = 215, 54, 7\%$), кои не постигнале ASAS 20 во 12 или 16 или 20 недели, рано е применета терапија со adalimumab во доза од 40 mg на секоја втора недела субкутано, а потоа биле третирани во двојно-слепата статистичка анализа како пациенти кои не реагираат на терапија. Во пологемата студија AS I на 315 пациенти, резултатите покажале статистички значително подобрување на знаците и симптомите на анкилозирачкиот спондилитис кај пациентите третирани со Humira во споредба со плацебо. Значаен одговор бил најпрвин забележан во втората недела, и останал до крајот на 24-тиот недела, (Табела 8).

Распределба	MTX	Без MTX
Фаза		
OL-LI 16 недела		
Red ACR 30	94.1% (80/85)	74.4% (64/86)
Исход од ефикасноста		
Двојно слепо 32 недела	Humira/MTX (N=38)	Placebo/MTX (N=37)
Процент на бопста по 32 недели ^a (n/N)	36.8% (14/38)	64.9% (24/37) ^b
Процент на бопста по 32 недели ^a (n/N)	43.3% (13/30)	71.4% (20/28)
Просечно време до прописија на бопста	> 32 недели	20 недела
Просечно време до прописија на бопста	> 32 недели	14 Недели

^a Под ACR 30/50/70 одговори во 48 недела се значително поголеми отколку кај пациенти кои примале плацебо

^b $p = 0.015$

^c $p = 0.031$



33 (18%) пациенти биле третирани истовремено со анти-реуматски лекови кои ја модифицираат болеста и 146 (79%) биле третирани со NSAIDs на појдовната точка. По двојно слепо период на студијата следен отворен период за време на кој пациентите примале Хумира 40mg секоја втора недела субкутано за период од дополнителни 144 недели. На 12та недела резултатите покажале статистички значаен напредок на знаците и симптомите на активниот не-радиографски аксиален спондилоартрит кај пациенти

Хумира од 40mg секоја втора недела била оценувана во 185 пациенти во една рандомизирана, 12 недела, двојно слепа, плацебо контролирана студија кај пациенти со активен не-радиографски аксиален спондилоартритис (појдовна точка на активност на болеста [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] била 6.4 за пациенти третирани со Хумира и 6.5 за пациенти на плацебо), кои имале неадекватен одговор на или толеранција на ≥ 1 NSAIDs или контраиндикација на NSAIDs.

Аксиален спондилоартритис без радиографски докази за AC

Пациентите кои се третирале со Хумира имале значително поголемо подобрување во недела 12, кое се задржало до крајот на неделата 24 и во SF36 прашалникот и прашалникот за анксиополитички спондилитис квалитет на живот (ASQoL). Сличен тренд (не сите се статистички значајни) е забележан во помала, рандомизирана, двојно-слепа, плацебо-контролирана студија (AS II) на 82 возрасни пациенти со активен анкилозирачки спондилитис.

а проценка кај анкилозирачки спондилитис
b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
недела 2, 12 и 24
***, ** статистички значаен при $p < 0.001$, < 0.01 за сите спореди на Хумира и плацебо во

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

Табела 8
Тераписки одговор во плацебо-контролирана студија AS – Студија I
Намалување на знаците и симптомите

Табела 11

Ефикасноста на одговорот во Плацебо-контролирана Аксиална SpA студија

Двојно слепа	Плацебо	Хумира
Одговор на 12та недела	N=94	N=91
ASAS ^a 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS Partial Remission	5%	16%*
BASDAI ^b 50	15%	35%**
ASDAS ^{c,d,e}	-0.3	1.0***
ASDAS Inactive Disease	4%	24%***
hs-CRP ^{d,f,g}	-0.3	-4.7***
SPARCC ^h MRI Sacroiliac Joints ^{d,i}	-0.6	-3.2**
SPARCC MRI Spine ^{d,j}	-0.2	-1.8**

^aASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

^bBath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^cAnkylosing Spondylitis Disease Activity Score

^d—mean change from baseline

^e—n=91 placebo; n=87 Humira

^fhigh sensitivity C-Reactive Protein (mg/L)

^gn=73 placebo and n=70 Humira

^hSpondyloarthritis Research Consortium of Canada

ⁱn=84 placebo and Humira

^jn=82 placebo and n=85 Humira***, **, * Статистички значајно на $p < 0.001$, $p < 0.01$, и $p < 0.05$, соодветно за сите споредби меѓу Хумира и плацебо.

Во отворената студија екстензија, подобрување на знаците и симптомите се одржуваа со терапија со Хумира преку Недела 156.

Инхибиција на инфламација

Значително подобрување на знаци на воспаление што се мери преку hs-CRP и MRI на сакроилијачен зглобовите и рботот се одржува кај пациенти третирани со Хумира соодветно преку недела 156 и недела 104.

Квалитет на живот и физичката функција

Квалитетот на животот поврзан со здравјето и физичката функција е проценета со користење на HAQ-S и SF-36 прашалник. Хумирата покажа статистичко подобрување на вкупното ниво на HAQ-S и SF-36 Physical Component Score (PCS), во период од почеток на студијата до 12 недела, во споредба со плацебо.

Подобрувањето на квалитетот на живот и физичката функција се одржува во тек на отворените студии преку недела 156.

Посрдујатичен артритис



Humira 40 mg на секои две недели беше испитувана кај пациенти со умерен до тешко активен псориазичен артритис во две плацебо контролирани студии, студии PSA I и II. PSA студии и во текот на 24 недели третира 313 возрасни пациенти кои имале несоодветна реакција на HCАИЛ, а од нив околу 50% примаат methotrexate. PSA II студијата во текот на 12 недели третира 100 пациенти кои имале несоодветна реакција на DMARD терапија. По завршувањето на двете студии, 383 пациенти се вклучени во отворено продолжено испитување во кое се давани 40 mg Humira секоја втора недела. Нема доволно докази за ефикасноста на Humira кај пациенти со анкилозирачки спондилитис - како што е псориазична артропатија, поради малиот број на пациенти.

Табела 12
ACR одговор во плацебо-контролирана студија на псориазичен артритис (процент на пациенти)

PSA studija I		PSA studija II	
Одговор	Placebo N=162	Humira N=151	Placebo N=49
ACR 20 недела12	14%	58%***	16%
недела24	15%	57%***	N/A
ACR 50 недела12	4%	36%***	2%
недела24	6%	39%***	N/A
ACR 70 недела12	1%	20%***	0%
недела24	1%	23%***	N/A
*** p<0.001 за сите споредувања на Humira и плацебо * p<0.05 за сите споредувања на Humira и плацебо N/A не е применливо			
			Humira N=51

ACR одговорот во PSA студијата бил сличен со и без дополнителна терапија со methotrexate. ACR одговорите се одржувани во отворена обема студија до 136 недели. Радиографските промени се следени во студии со псориазичен артритис. Радиографската на шаката, рачниот зглоб и стопалата биле направени пред третманот и по 24 недели, во тек на двојно-слепа терапија кога пациентите биле на Humira или плацебо, и по 48 недели, кога сите пациенти примиле Humira. Бил употребен Modified Total Sharp Score (mTSS), кој вклучува дистални интерфалангеални зглобови (т.е не е идентичен со TSS кој се користи за ревматоеден артритис).

Терапијата со Humira ја намалила фреквенцијата на прогресија на оштетување на периферните зглобови, во споредба со плацебо, мерено преку промена на mTSS во однос на ситуацијата пред терапијата (знач $\pm$ SD): 0.8 ± 2.5 во плацебо групата (недела 24) област. 0.0 ± 1.9 ($P < 0.001$) во Humira група (недела 48).

Кај пациентите третирани со Humira кои немале радиографска прогресија во тек на 48 недели од терапијата ($n=102$), 84% уште имале отсуство на радиографска прогресија до крајот на 144 недели од терапијата.

Споредено со плацебо, пациентите третирани со Humira покажале статистички значајно подобрување во физичката функција, мерено со HAQ и SF 36 прашалниците во 24-тата



недела. Подобрената физичка функција продолжила и за време на периодот на отворена студија до крајот на 136. Недела

Псоријаза

Безбедноста и ефикасноста на Хумира се испитувани на возрасни пациенти со хронична плак-псоријаза ($\geq 10\%$ BSA зафатеност и Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥ 12 или ≥ 10) кои биле кандидати за системска терапија или фототерапија во рандомизиран, двојно-слепи студиј. 73% од пациентите кои биле вклучени во студија на псоријаза I и II примиле претходно системска терапија или фототерапија. Безбедноста и ефикасноста на Хумирата исто така била испитана кај возрасни пациенти со умерена до тешка хронична плакна псоријаза со конкомитантна рака и / или псориатично стапало кои биле кандидати за системска терапија во рандомизирана двојно-слеп студија (псоријаза Студија III).

Студијата на псоријаза I (REVEAL) испитувала 1.212 пациенти во рамките на три периоди проследено со доза од 40 mg секоја втора недела почнувајќи од една недела по првичната доза. По 16 недели од терапијата, пациентите кои постигнале 75 PASI одговор (подобрување на PASI резултатот од најмалку 75% во споредба со предтерапевтската состојба), влегле во период Б за време на кој во отворен дизајн на студијата примале 40 mg Humira секоја втора недела. Пациентите кои одржале $\geq$ PASI 75 одговор во неделата 33, главно се рандомизирани на активна терапија во периодот А, повторно рандомизирани во периодот С да примат Humira 40 mg секоја втора недела или плацебо во тек на дополнителни 19 недели. Во сите терапевтски групи, средниот предтерапевтски PASI резултат бил 18,9, а предтерапевтскиот резултат PGA (Physician's Global Assessment) бил "умерен" (53% вклучени пациенти) до "тежок" (41%) и "многу тежок" (6%).

Во испитување на псоријаза II (CHAMPION) споредувана е ефикасноста и сигурноста на Humira наспроти methotrexate (MTX) и плацебо кај 271 пациенти. Пациентите примиле плацебо, почетна доза на MTX 7,5 mg, а потоа дозата се покачувала до 12 недели, со максимална доза од 25 mg или почетна доза на Хумира од 80 mg а потоа 40 mg на секои две недели (по една недела по почетокот на првата доза) во тек на 16 недели. Нема податоци за употребата на methotrexate и Humira подолго од 16 недели. Пациентите на MTX кои постигнале $\geq$ 50 PASI одговор по 8 недели и / или 12 недели понатаму не им била зголемена дозата на MTX. Во сите терапевтски групи, средниот предтерапевтски PASI резултат бил 19,7, а предтерапевтскиот резултат PGA (Physician's Global Assessment) бил "благ" ($<1\%$), "умерен" (48%) до "тежок" (46%) и "многу тежок" (6%).

Во студији на псоријаза I и II, примарниот параметар на ефикасноста бил процентот на пациенти кои постигнале 75 PASI одговор по 16 недели од терапијата (види табели 13 и 14).

Табела 13

Студија на псоријаза I (REVEAL) - резултати од ефикасноста по 16 недели терапија





Во студија на псориаза I, 28% од пациентите кои постигнале 75 PASI одговор и се ре-рандомизирани кон плацебо во неделата 33 во споредба со 5% во групата која продолжила со терапијата со Хумира, $p < 0.001$, постоеше "губење на соодветен одговор" (PASI резултатот по 33-та недела и во текот на неделата или пред 52 кое резултирало со < 50 PASI одговор во споредба со предтерапевтската состојба со најмалку 5 единици на зголемување на PASI скорот во споредба со неделата 33). Во оваа група на пациенти, кои изгубиле соодветен одговор по ре-рандомизацијата кон плацебо, а кои потоа биле вклучени во отворена обемна студија и примале Хумира, 38% (25/66) и 55% (36/66) повторно постигнале 75 PASI одговор по 12 и 24 недели од терапијата.

Вкупно 233 PASI 75 испитаници на 16та недела и 33та недела примиле континуирана терапија со Хумира за период од 52 недели во Псориаза студијата I и продолжиле со третман со Хумира во отворена екстензиона студија. PASI 75 и PGA стапката на чисти или минимални одговори кај овие пациенти била 74.7% и 59.0% соодветно, по дополнителни 108 недели отворена терапија (вкупно 160 недели). Во анализа во која сите пациенти кои ја напуштиле студијата заради несакани настани или недостаток на ефикасност или поради немање одговор на високи дози се смета дека немаат одговор, PASI 75 и PGA стапката на чисти или минимални одговори на овие пациенти била 69.9% и 55.7%, соодветно по дополнителни 108 недели на отворена терапија (вкупно 160 недели).

Вкупно 347 пациенти со стабилен одговор учествувале во отворена екстензиона студија на

	Placebo N=53 n (%)	MTX N=110 n (%)	Humira 40 mg eow N=108 n (%)	
$\geq$ PASI 75	10 (18.9)	39 (35.5)	86 (79.6) ^{a, b}	
PASI 100	1 (1.9)	8 (7.3)	18 (16.7) ^{c, d}	
PGA: Clear/minimal	6 (11.3)	33 (30.0)	79 (73.1) ^{a, b}	
				^a $p < 0.001$, Humira vs. placebo ^b $p < 0.001$, Humira vs. methotrexate ^c $p < 0.01$, Humira vs. placebo ^d $p < 0.05$, Humira vs. methotrexate

Табела 14
Студија на псориаза II (CHAMPION) - резултати од ефикасноста по 16 недели терапија

	Placebo N=398 n (%)	Humira 40 mg eow N=814 n (%)	
$\geq$ PASI 75 ^a	26 (6.5)	578 (70.9) ^b	
PASI 100	3 (0.8)	163 (20.0) ^b	
PGA: Clear/minimal	17 (4.3)	506 (62.2) ^b	
			^a Процент на пациенти кои постигнале PASI 75 одговор пресметан како централна вредност прилагодена на зачестеноста ^b $p < 0.001$, Humira vs. placebo

повлекување од третман и повторен третман. За време на период на повлекување од третман, симптомите на псориаза се вратиле со средно време на релас (намалување на PGA "средно" или полошо) од околу 5 месеци. Ни еден од овие пациенти немал rebound за време на периодот на повлекување. Вкупно 76.5% (218/285) од пациентите кои започнале период на повторен третман имале PGA одговор "чист" или "минимален" по 16 недели третман, независно од тоа дали имале релас за време на период на повлекување (69.1% [123/178]) и 88.8% [95/107] за пациенти кои имале релас и кои немале релас за време на периодот на повлекување, соодветно). Сличен безбедносен профил бил забележан за време на третманот како пред повлекувањето.

Значително подобрување во 16-та недела во споредба со предтераписката состојба, која се споредува со плацебо (проучување I и II) и MTX (студија II) е прикажано во DLQI-Индексот (Dermatology Life Quality Index). Во студијата I исто така е забележано значително подобрување во споредба со плацебо, на физичката и менталната компонента од вкупниот резултат од CF-36 прашалникот.

Во еден отворен екстензиона студија, за пациентите чија доза била зголемена до 40 mg на секои две недели до 40 mg на секоја недела поради одговорот на PASI под 50%, кај 26.4% (92/349) и 37.8% (132/349) од пациентите е постигнат PASI одговор од 75 во Недела 12 и соодветно Недела 24.

Псориаза Студија III (REACH) споредба на ефикасноста и безбедноста на Хумира наспроти 71 плацебо пациенти со умерена до тешка хронична плакна псориаза и псориаза на раката и / или ноза. На пациентите им е аплицирана иницијална доза од 80 mg Хумира проследено со 40 mg секоја наредна недела (почнувајќи една недела по иницијалната доза) или плацебо за 16 недели. Во недела 16, статистички значително поголем дел од пациентите кои примиле Хумира постигнале PGA на "јасна" или "скоро јасна" на рацете и/или нозете во споредба со пациентите кои примиле плацебо (30.6 % наспроти 4.3 %, соодветно [P=0.014])

Хидраденитис супуратива

Безбедноста и ефикасноста на Хумира била оценета во рандомизирана, двојно-слепа, плацебо-контролирана студија и отворени континуирани студији кај возрасни пациенти со умерена до тешка хидраденитис супуратива кои била нетолерантни, имала контраиндикации или неадекватен одговор најмалку 3 месеци на системска антибиотска терапија. Кај пациентите во HS-1 и HS-2 имала Hurley Stage II или III на болеста најмалку 3 апсцеси или инфламаторни нодули.

Студијата HS-1 (PIONEER I) евалуирала 307 пациенти во два периоди на третман. Во период А, пациентите примале плацебо или Хумира во иницијална доза од 160 mg во недела 0, 80 mg во Недела 2 и 40 mg секоја недела почнувајќи од Недела 4 до Недела 11. Во текот на студијата не е дозволена истовремена употреба на антибиотици. По 12 недела терапија, пациентите кои примале Хумира во периодот А биле ре-рандомизирани во периодот Б во 1 од 3 третирани групи (Хумира 40 mg секоја недела, Хумира 40 mg секоја наредна недела, или плацебо од Недела 12 до Недела 35). Пациентите кои била рандомизирани со плацебо во период А требаше да примат Хумира 40 mg секоја недела во период Б.

Студијата H-II (PIONEER II) евалуирала 326 пациенти во 2 периоди на третман. Во период А, пациентите примиле плацебо или Хумира во иницијална доза од 160 mg во





(30.0 % наспроти 13.9%, соодветно).

Третманот со 40 мг Хумира секоја недела значително го намалува ризикот од влошување на абсцес и дренажа на фистула. Приближно двојно пороглем број на пациенти во плацебо групата во споредба со оние во групата Humira во првите 12 недели од студија HS-I и HS-II покажале влошување на абсцеси (23,0% наспроти 11,4%, соодветно) и дренажа на фистули

HS Студија I		HS Студија II	
Плацебо	Хумира 40 мг Неделно	Плацебо	Хумира 40 мг Неделно
N = 154 40(26.0%)	N = 153 64 (41.8% [*])	N=163 45(27.6%)	N=163 96(58.9% ^{***})
(Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HISCR) ^a			
N = 109 27(24.8%)	N = 122 34(27.9%)	N=111 23(20.7%)	N=105 48(45.7% ^{***})
≥30% Редукција на болката на кожата ^b			
[*] P < 0.05, ^{***} P < 0.001, Хумира наспроти плацебо			
^a Помегу сите рандомизирани пациенти.			
^b Помегу пациентите со основно HS-поврзана болка на кожата извештај ≥ 3, базирано на Нумеричка Скала 0 – 10; 0 = нема болка на кожата 10 = болката на кожата е полоша од колку што се очекува			

Табела 16: Ефективни резултати од 12 Недела, HS Студија I и Студија II

Во Недела 12, значително пороглем дел од пациентите беа третирани со Хумира наспроти плацебо постигнати HISCR. Во Недела 12, значително пороглем дел од пациентите во Студијата HS-II покажаа значајно клиничко намалување на HS-поврзана болка на кожа (види Табела 16). Кај пациентите третирани со Хумира значително се намали ризикот од болест во тек на почетната 12 недела од третманот.

Намалување на инфламаторните лезии и превенција од влошување на абсцесот и исцедокот од фистулата се проценени со употребата на Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HISCR, 50 % намалување на вкупниот абсцес и бројот на воспалителни чворови без зголемување на бројот на абсцеси и без зголемување на исцедокот од фистула во однос на основното ниво на влошување.

Намалување на HS поврзани со болка на кожата се проценува со нумеричка Скала кај пациенти кои пред почетокот на студијата имаа почетно ниво на основниот резултат од 3 до 11 поени.

Клучички Откритие

Пациентите кои учествуваа во Студиите HS-I и HS-II имаа право да се запишат во отворена студија на екстензија во кои Хумирата 40 мг беше администрирана секоја недела. Во текот на сите 3 студии пациентите користат локален антисептик.

Пациентите кои примиле плацебо во период Б.

Недела 0 и 80 мг во Недела 2 и 40 мг секоја недела почнувајќи од недела 4 до Недела 11. 19,3 % од пациентите во текот на студијата примаша терапија со орални антибиотици. По 12 недела терапија, пациентите кои примаша Хумира во периодот А биле ре-рандомизирани во период Б од 1 до 3 третирани група (Хумира 40 мг секоја недела, Хумира 40 мг наредна недела, или плацебо од Недела 12 до Недела 35). Пациентите кои биле рандомизирани со

плацебо-контролирани студии на повеќе од 1.500 пациенти со умерена до високо активна
 Крнова болест (CDAI) ≥ 220 и ≤ 450 . 478 пациенти (32%) имале мошне активна болест
 (CDAI резултат > 300 и истовремена употреба на кортикостероиди и/или имunosupресиви)
 кои одговарале кон индикациите (види 4.1). Истовремена употреба на аминокислотинати,
 кортикостероиди и/или имуномодулаторни лекови била дозволена, на 80% од пациентите
 продолжиле да земаат барем еден од овие лекови.

Индукција на клиничка ремисија (CDAI < 150) е испитувана во две испитувања, CD I и студија
 (CLASSIC I) и CD студија II (GAIN). Во CD I студијата, 299 пациенти кои никогаш не примиле
 терапија со TNF-антагонист биле рандомизирани во 4 групи: плацебо во нулта недела и по 2
 недела Humira 160 mg во нулта недела и 80 mg по 2 недела, Humira 80 mg во нулта недела
 недела Humira 160 mg во нулта недела и 80 mg по 2 недела, Humira 40 mg по 2 недела, CD II,
 325 пациенти, кај кои одговорот престанал или кои не реагирале на терапијата со infliximab
 биле рандомизирани во две групи: една примала 160 mg Humira во нулта недела и 80 mg
 Humira две недела подолна, и друга група која примала плацебо во обете дози. Пациентите
 кај кои немало одговор по првата доза биле исклучени од понатамошниот тек на
 испитувањата.

Одржување на клиничката ремисија е испитувано во CD III во која 854 пациенти примиле 80
 mg Humira на нултата недела, а 40 mg две недела подолна. Во четвртата недела пациентите
 беа рандомизирани во групи кои добиле 40 mg Humira секоја недела, 40 mg Humira секоја
 втора недела или плацебо во тек на 56 недела. Пациентите со клинички одговор (CDAI
 намалување ≥ 70) во 4-та недела беа стратификувани и анализирани поделно од
 пациентите без клинички одговор на 4 - недела. Дозволени биле редуплирање на дозата на
 кортикостероидните по 8 недела.

Индукција на ремисија и стапката на клинички одговор во CD I и CD студија II се прикажани
 во 18

Табела 18
Индукција на клиничка ремисија и клинички одговор
(процент на пациенти)

CD студија I: болни кои не земаат инфликсимаб		CD студија II: болни кои земаат инфликсимаб			
	Placebo N=74	Humira 80/40 mg N = 75	Humira 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Humira 160/80 mg N=159
4. недела					
Клиничка ремисија	12%	24%	36%*	7%	21%*
Клинички одговор (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Сите вредности p се однесуваат на споредба на Humira и плацебо

* p < 0.001

** p < 0.01

Клинички стапки на ремисија до 8-та недела беа пронајдени за групи кои примале Humira 160/80 и 80/40 mg mg Humira, а стапката на несакани ефекти била висока во групата која
 земала Humira 160/80 mg.





Во CD I и CD-студијата II во 4-та недела кај пациентите кои земале Humira 80/40 и 160/80 mg Humira имало статистички значително подобрување на резултатите според Пратлиникот за болест-специфична воспалителна болест на дебелото црево (IBDQ) во вкупниот скор во споредба со групата на пациенти кои се плацебо. Во CD студијата III, групите на пациенти

Квалитет на живот

кај 102 и 233 пациенти, соодветно. соодветно и понатаму биле во клиничка ремисија. Клинички одговор (CR-100) бил одржан за период од најмалку 3 години по отворениот третман со адалимумаб. 88 и 189 пациенти, 117/276 пациенти од CD I студијата и 272/777 пациенти од студиите CD II и III биле следени

(види 4.2).

Продолжување на терапијата подолго од 12 недели не дава подобри клинички резултати. Тоа покажува дека некои пациенти имаат корист ако терапијата се продолжи до 12 недели. клинички одговор до 12 недели во споредба со 30% од групата на пациенти кои се плацебо. Меѓу пациентите кои на 4-недела немале клинички одговор, 43% од пациентите имале

* $p < 0.001$ споредба на Humira и плацебо
** $p < 0.02$ споредба на Humira и плацебо
^a само тие кои на почеток земале кортикостероиди

Humira 40 mg секоја втора недела	Humira 40 mg секоја втора недела	Placebo	26. недела			56. недела		
			Клиничка ремисија	Клинички одговор (CR-100)	Болни во ремисија без употреба на стероиди ^a ≥ 90 дена	Клиничка ремисија	Клинички одговор (CR-100)	Болни во ремисија без употреба на стероиди ^a ≥ 90 дена
			47%*	52%*	15% (11/74)**	41%*	48%*	20% (15/74)**
			N=157	N=172	N=157	N=172	N=170	N=170
			17%	27%	3% (2/66)	12%	17%	5% (3/66)
			40%*	52%*	19% (11/58)**	36%*	41%*	29% (17/58)*
			N=172	N=172	N=172	N=172	N=172	N=172

Табела 19
Одржување на клиничка ремисија и клинички одговор (процент на пациенти)

Статистички значајно биле намалени хоспитализациите и операциите кај пациенти кои примале адалимумаб во споредба со пациентите на плацебо на 56 недела. Во студијата CD III, во 4. недела 58% од пациентите (499/854) имале клинички одговор и е вклучен во примарната анализа. 48% од овие пациенти претходно имаат користено некој друг антагонист на TNF- α . Одржување на ремисија и стапка на клинички одговор се во Табела 19. Клиничката ремисија се одржала без оглед на претходно лекување со TNF- α антагонисти.



Клиничката ремисија е Mayo резултат ≤ 2 без подрезултат > 1 .
Клиничкиот резултат е намален од почетната точка за ≥ 3 точки Mayo резултат и $\geq 30\%$ плус намалување на ректалното крварење со подрезултат [RBS] ≥ 1 или апсолутно RBS од 0 или 1.
* $p < 0.05$ за Хумира наспроти плацебо споредба на пропорции во парови
** $p < 0.001$ за Хумира наспроти плацебо споредба на пропорции во парови
[a] тие пациенти кои примале кортикостероиди на појдовната точка

пациенти	Хумира 40mg целокупната популација	Н=248	Н=246	Недела 52
Клинички одговор	18%*	30%*	18%	Клинички одговор
Клиничка ремисија	9%*	17%*	9%	Клиничка ремисија
Заздравување на муккозата	15%*	25%*	15%	Заздравување на муккозата
Ремисија без стероиди за период ≥ 90 дена [a]	6%*	13%*	6%	Ремисија без стероиди за период ≥ 90 дена [a]
Недела 8 и 52				Недела 8 и 52
Одржан одговор	12%*	24%**	12%	Одржан одговор
Одржана ремисија	4%*	8%*	4%	Одржана ремисија
Одржано заздравување на муккозата	11%*	19%*	11%	Одржано заздравување на муккозата

Табела 23
Одговор, Ремисија и Заздравување на Муккозата во UC-II студијата
(процент на пациенти)

Резултатите од во UC-II студијата се покажани во табела Табела 23

52ра недела.
Пациентите кои почнале со 160/80mg Хумира достигнале клиничка ремисија наспроти плацебо на 8мата недела во статистички значаен порок (процент во UC-I студијата) (18% наспроти 9% соодветно, $p=0.031$) и во UC-II студијата. Во UC-II студијата пациентите третирани со Хумира кои биле во ремисија во 8та недела 21/41 (51%) биле во ремисија и во 52ра недела.

Во студијата UC-II, 248 пациенти примиле 160mg Хумира на нултата недела, 80mg на втората недела и 40mg еов понатаму и 246 пациенти примиле плацебо. Клиничките резултати биле оценети за почеток на ремисија на 8та недела и одржување на ремисија на 52ра недела.

Mayo резултат ≤ 2 без подрезултат > 1 била оценета на 8мата недела.
групи кои примат адалимуаб примиле 40mg еов. Клиничка ремисија (дефинирана како проследено со 40mg Хумира на втората недела. После втората недела пациентите во две недела, проследено со 80mg Хумира на втората недела или 80mg Хумира на нулта недела рандомизирани за да примат или плацебо на нулта и втора недела, 160mg Хумира на нулта Во студијата UC-I, 390 пациенти кои никогаш не примале TNF-антагонист, биле рандомизирани за да примат или плацебо на нулта и втора недела, 160mg Хумира на нулта и втора недела и 40mg еов понатаму и 246 пациенти примиле плацебо. Клиничките резултати биле оценети за почеток на ремисија на 8та недела и одржување на ремисија на 52ра недела.

Безбедноста и ефикасноста на повеќе дози на Хумира биле оценувани кај возрасни пациенти со умерен до тежок улцерозен колитис (Mayo резултат 6 до 12 со ендоскопија и подрезултат од 2 до 3) во рандомизирани, двојно-слепи, плацебо-контролирани студии.

Улцерозен колитис

кои земале Humira имале во 26 и 56 недела подобри резултати од групата која ја земала плацебо.

Од пациентите кои имале одговор на терапијата во 8-мата недела 47% имале одговор на терапија, 29% биле во ремисија, 41% имале заздравување на муккозата и 20% биле во ремисија без стероиди за ≥ 90 дена на 52-рата недела.

Приближно 40% од пациентите во UC-II студијата имале неуспешен претходен анти-TNF третман со инфлиksiмab. Ефикасноста на адалимумаb кај тие пациенти била намалена споредено со ефикасноста кај пациентите кои никогаш не примале анти-TNF. Мелу пациентите кои претходно примале анти-TNF терапија на 52-рата недела ремисијата била достигната со 3% кај плацебо и 10% со адалимумаb.

Пациентите од студиите UC-I и UC-II имале можност да преминат во отворена долгорочна екстензиона студија (UC III). По 3 години со терапија со адалимумаb, 75% (301/402) од пациентите продолжиле да бидат во клиничка ремисија според парцијалниот Mayo резултат и.

Стапка на хоспитализација

Во периодот од 52 недели колку што траеле студиите UC-I и UC-II, биле забележани пониски стапки на хоспитализација поради различни причини и хоспитализација поради улцерозен колитис, кај пациентите кои примале адалимумаb, за разлика од пациентите кои биле на плацебо. Бројот на хоспитализации поради различни причини кај пациентите кои биле третирани со адалимумаb бил 0.18 по пациент година (per patient year) наспроти 0.26 по пациент година во групата која била третирана со плацебо и соодветните бројки за хоспитализации поврзани со улцерозен колитис биле 0.12 по пациент година наспроти 0.22 по пациент година.

Квалитет на живот

Во студијата UC-II, третманот со адалимумаb резултирал со подобрување на резултатот од прашалникот за воспалителната болест на дебелото црево (IBDQ score).

Увентис

Безбедноста и ефикасноста на Хумира била оценета кај возрасни пациенти со неинфективна интермедијална, задна и рануелитис, со исклучок на пациенти со изолирани преден увентис, во две рандомизирани, двојно маскирани, плацебо-контролирани студии (VB I и II). Пациентите примија плацебо или Хумира во почетна доза 80 mg следено со 40 mg секоја друга недела почнувајќи една недела од почетната доза. Дозволено беше истовремена употреба на стабилни дози на еден не-биолошки имunosупресант.

Студијата VB I се оценува кај 217 пациенти со активен увентис и покрај третманот со кортикостероиди (опарел преднизон во доза од 10 до 60 mg/дневно). Сите пациенти примиле двонеделна стандардизирана доза на преднизон 60 mg/дневнона почетокот на студијата, следено со задолжителен распоред, со комплетен прекин на кортикостероидите до 15 недела.

Студијата VB II се оценува на 226 пациенти со инактивен увентис со хроничен третман со кортикостероиди (опарел преднизон 10 до 35 mg/дневно) на почетокот за да се контролира нивната болест. Пациентите подолжна биле подложни на задолжителен распоред со



комплетен прекин на кортикостероидите до 19 Недела.

Леимарната крајна точка во двете студии беше „врмето за неуспешниот третман“. Неуспех на третманот е дефиниран како мулти-компонентен исход врз основа на воспалителни choriorretinal и / или воспалителни ретинални васкуларни лезии, предната комора (AC) клетки, стаклестото тело (VH) и најдобро корелирана визуелна острина (BCVA).

Клинички одговор

Резултатите од двете студии покажаа статистички значајно намалување на ризикот од неуспех на третманот кај пациентите третирани со Хумира наспроти пациентите кои примале плацебо (види табела 22). Двете студии покажаа ран и одржлив ефект на Хумира наспроти плацебо во однос на стапка на неуспех на третманот (види Слика 1).

Табела 22

Време на неуспех на третманот во Студија VB I и VB II

Анализа	Третман	N	Неуспех N (%)	Средно време на неуспех (месеци)	HR ^a CI 95% за P	HR ^a CI 95% за P	Вредност b

Време за неуспех на третманот до или по недела 6 во Студија VB I

Примарна Анализа (ITT)	Плацебо	107	84 (78.5)	3.0	--	0.36, 0.70	< 0.001
Адалимумаб	110	60 (54.5)	5.6	0.50	--	0.39, 0.84	0.004

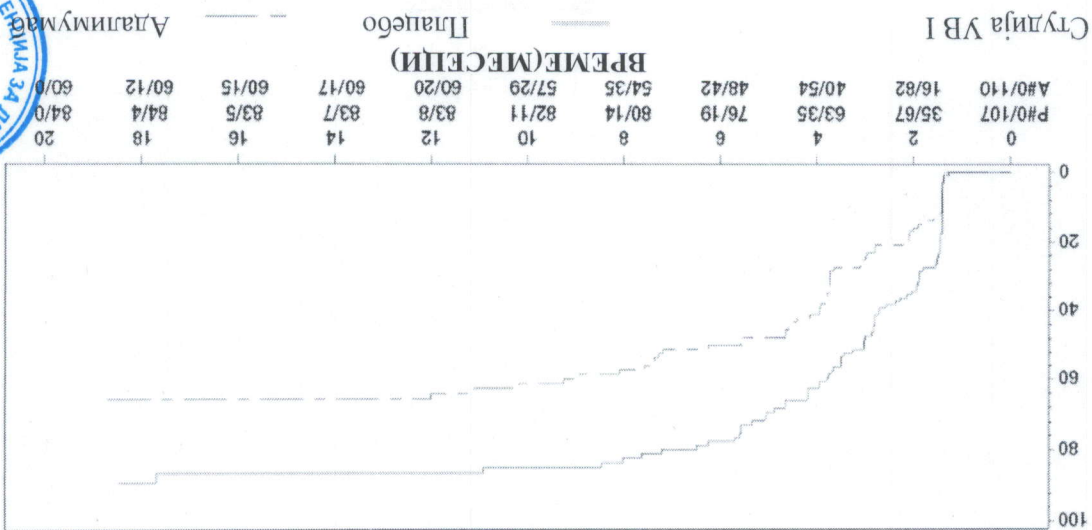
Време за неуспех на третманот до или по недела 2 во Студија VB II

Примарна Анализа (ITT)	Плацебо	111	61 (55.0)	8.3	--	0.39, 0.84	0.004
Адалимумаб	115	45 (39.1)	NE ^c	0.57	--	0.39, 0.84	0.004

Забелешка: Време на неуспех до или по Недела 6 (Студија VB I), до или по Недела 2 (Студија VB II), беше сметана како настан. Налуштање поради други причини освен неуспех на третманот биле цензурирани во моментот на налуштање.

- a HR на адалимумаб наспроти плацебо како пропорционална опасност на пересја на факторот третман.
b 2-едностран P вредност од log рангиран тест.
c NE = не применлив. Помалку од половина од ризичните предмети имаа настан.

Слика 1: Kaplan-Meier Сумирани Криво на времето на неуспех на третманот на или по Недела 6 (Студија VB I) или Недела 2 (Студија VB II)



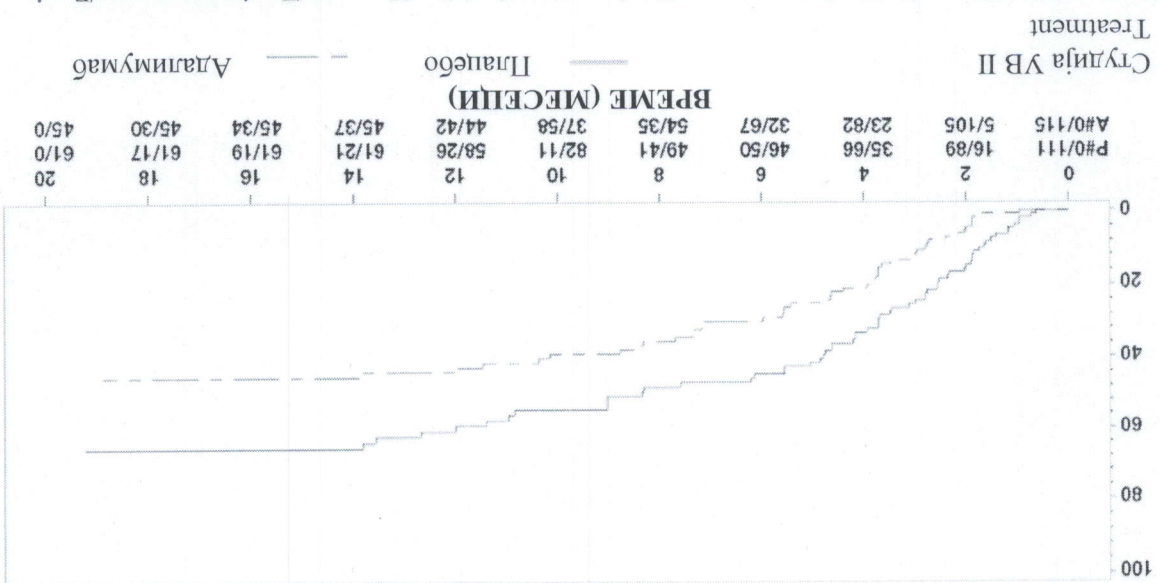
ИЗУЧЕНИЕ НА НЕУСПЕХА НА
ТРЕТМАНОТ (%)

Студија VB I

ВРЕМЕ(МЕСЕЦИ)
Плацебо

Адалимумаб





Забелешка: P# = Плацебо (Број на настани/Број на ризик); A# = Хумира (Број на настани/Број на ризик).

Во студијата VB I статистички значајни разлики во корист на адалмимаб наспроти плацебо биле забележани за секоја компонента на неуспехот на третманот. Во Студијата VB II, статистички значајни.

Во студијата VB II се забележани статистички значајни разлики само за визуелна острина, но другите компоненти биле бројно во корист на адалмимаб.

КВАЛИТЕТ НА ЖИВОТ

Известајот за пациентот во врска со визуелно поврзаното функционирање како мерка во двете клинички студии со употреба на NEI VFQ-25.

Хумирата беше бројно покорисна за поголемиот дел од статистички значајни резултати, средните разлики за општа визуелност, очна болка, во близина на визуелизацијата, менталното здравје, и вкупниот резултат во студијата VB I, како и за општата визуелизација и ментално здравје во студијата VB II. Ефекти поврзани со визуелизацијата не биле бројно во корист на Хумирата во студијата VB I и за визуелизација на бојата, периферна визуелизација и во близина на визуелизацијата во студијата VB II.

Имунност

Создаване на анти-адаптивна реакция. Присутствието на антигена за адаптивна реакция не е свързано с терапевтични ефекти на адаптивна реакция. Присутствието на антигена за адаптивна реакция не е свързано с терапевтични ефекти на адаптивна реакция. Присутствието на антигена за адаптивна реакция не е свързано с терапевтични ефекти на адаптивна реакция.

стапката на несакани реакции кон Humira.

Кай пациенти со РА во студии I, II и III, помеѓу 6 и 12-ти месец од терапијата во неколку наврати се извршени испитувања за присуството на антигелата за adalimumab. Во пилот-клиничките испитувања кон анти-adalimumab антигелата била пронајдена кај 5,5 % (58 од 1.053) пациенти кои земаале adalimumab, во однос на 0,5 % (2 пациенти од 370 пациенти), кои земаале плацебо. Кај пациентите кои истовремено не примале methotrexate инјекцијата на антигелата кон adalimumab била 12,4% во споредба со 0,6% во групата на пациенти кои добиле methotrexate со adalimumab.





од оние забележани во серум.

По субкутаната администрација на поединечна доза од 40 mg, апсорпцијата и дистрибуцијата на адалIMUMaB била спорa, со максимални плазматски концентрации кои се постигнуваат за околу 5 дена по администрацијата. Средната апсолутна биорасположивост на адалIMUMaB која е проценета врз основ на 3 студии по поединечна доза од 40 mg била 64%. По поединечна интравенска доза која се движела помеѓу 0.25 до 10 mg/kg, концентрациите биле дозно-зависни. По дози од 0.5 mg/kg (~40 mg), клиренсот се движел од 11 до 15 ml/час, волуменот на дистрибуција (V_{ss}) се движел од 5 до 6 литри и средниот терминален полуживот на елиминација бил отприлика 2 недели. Концентрациите на адалIMUMaB во синовијалната течност кај неколку пациенти со ревматоиден артритис се движел од 31-96%

Ансорпция и дистрибуция

5.2 ФАРМАКОКИНЕТИКА И СВОЙСТВА

имунотеноста на различни лекови.

Бидејќи имунолошката е специфична за секој лек, не беше соодветна споредба на

Кај пациенти со не-инфективен увеитис, анти-адалимумаб антигела беа идентификувани кај 4,8 % (12 од 249) пациенти третирани со адалимумаб.

кај пациенти со умерена до тешка хипертензивска супуратива, анти-адалимумаб антигела без идентификувани во 10/99 пациенти (10,1%) третирани со адалимумаб.

кај возрастни пациентите со плакарна исцрпача на долгорочна монотерапија со адалимуаб кои учествуваат во студија на повлекување и повторно третирање, стапката на антигела спрема адалимуаб по третманот (11 од 482 субјекти, 2.3%) била слична на стапката пред повлекувањето (11 од 590 субјекти, 1.9%)

лица (8,4%) лекувани со монотерија со адолитмаб.

Kaj vрасасни пациенти се псоријаза, анти-adalimumab антигела се пронајдени кај 7/7/920

Кај пациенти со Крнова болест, антигела кон адалимумаб се пронајдени кај 2.6% (7 од 269 пациенти) и 3.9% кај 19 од 487 пациенти со улцерозен колитис

при приеме и methotrexate и adalimumab.

Кај пациенти со анкилозирачки спондилитис антигела се најдени кај 17 од 204 (8.3%) пациенти, кои примиле адалимумаб. Кај пациенти кои не примале метотрехате појавата на антигела кон адалимумаб била 16 од 185 (8.6%), споредено со 1 од 19 (5.3%) пациенти кои

Кај пациенти со псориазоен артритис, анти-адалимумаб антигела се најдени кај 38/376 (10 %) пациенти, кои примале адалимумаб. Кај пациентите кои не примале метотрекат појавата на антигелата кон адалимумаб била 13,5 % (24/178 пациенти), споредено со 7 % (14 од 198 пациенти) кои примиле адалимумаб и метотрекат.

adalmışab se nađeni kađ 15,8% (27 od 171 pacienti) kođ zemale adalmışab. Kađ pacientite kođ istovremeno ne primale metotrexate, indicirana na pojava na antitela kođ adalmışab bila 25,6% (22 od 86 pacienti) vo sporadna so 5,9% (5 od 85 pacienti) vo grupa na pacienti kođ primale metotrexate so adalmışab.



Елиминация

По субкутана администрация на 40 mg адалимумаб секоја наредна недела кај возрасни пациенти со ревматоиден артритис, средните steady-state концентрации биле отприлика 5 $\mu\text{g/ml}$ (без истовремено администриран метотрекат) и 8 до 9 $\mu\text{g/ml}$ (со истовремена администрация на метотрекат). Серумските нивоа на адалимумаб се покачиле не толку пропорционално со дозата по администрирањето на 20, 40 и 80 mg субкутано дозирање секоја наредна недела и секоја недела.

По администрация на 24 mg/m^2 (до максимално 40 mg) субкутано секоја друга недела на пациенти со полиарткуларен јувенилен идиопатски артритис, средните серумски steady-state концентрации на адалимумаб (вредности помеѓу недела 20 и 48) биле 5.6 ± 5.6 $\mu\text{g/ml}$ (102% CV) адалимумаб без метотрекат и 10.9 ± 5.2 $\mu\text{g/ml}$ (47.7% CV) при истовремена употреба на метотрекат.

Кај возрасни пациенти со псориаза, средните steady-state концентрации биле 5 $\mu\text{g/ml}$ при администрация на монотерапија адалимумаб 40 mg секоја наредна недела.

Кај возрасни пациенти со хидраденитис супуратива, доза од 160 mg Хумира во недела 0 проследено со 80 mg во недела 2 се постигнати серум концентрации на адалимумаб околу 7 до 8 $\mu\text{g/ml}$ во недела 2 и недела 4. Средната steady-state концентрација во недела 12 преку недела 36 беше околу 8 до 10 $\mu\text{g/ml}$ во текот на третанот со 40 mg адалимумаб секој наредна недела.

Изложеноста на адалимумаб кај адолесценти со ХС беше предвидена со користење на фармакокинетскиот модел и симулација базирана на вкрстена-индикација фармакокинетика кај други педијатриски пациенти (педијатриска псориаза, јувенилен идиопатски артритис, педијатриска Крнова болест, и entesitis – поврзан артритис). Режимот на дозирање од 40 mg секоја наредна недела кај адолесцентни пациенти со ХС беше предвидено да обезбеди изложеност на серумски адалимумаб сличен на оној забележан кај возрасни пациенти со ХС кои имаат препорачана доза од 40 mg секоја недела.

Кај пациенти со Крн-ова болест почетна доза од 80 mg Хумира на недела 0 следена со 40 mg Хумира на недела 2 се постигнуваат серумски концентрации од околу 12 $\mu\text{g/ml}$ во текот на индукциониот период. Средните steady-state нивоа од околу 7 $\mu\text{g/ml}$ се забележани кај пациенти со Крн-ова болест кои примале доза на одржување од 40 mg Хумира секоја наредна недела.

Кај пациенти со улцерозен колитис, со ударната доза од 160mg Хумира на нулта недела проследено со 80mg Хумира на втората недела, серумските концентрации на адалимумаб се околу 12 $\mu\text{g/ml}$ за време на воведниот период. Пациентите кои добивале доза на одржување од 40mg Хумира секоја втора недела имале серумска концентрација во steady-state од околу 8 $\mu\text{g/ml}$.

Кај пациенти со улцерозен колитис, со ударна доза од 80 mg на недела 0 следено со 40 mg адалимумаб секоја друга недела почнувајќи од недела 1, резултира со средна steady-state концентрација на приближно 8 to 10 $\mu\text{g/ml}$.



амбалажа.

Да се чува во фрижидер ($2-8^{\circ}\text{C}$). Да не се замрзнува. Да се чува шприцот во надворешната амбалажа.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

2 години

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

Други медицински производи.

Во отсуство на студии за компатибилност, овој медицински производ не смее да се меша со

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

Монитор
Монохидрат на лимонската киселина
Натриум цитрат
Натриум дихидроген фосфат дихидрат
Динатриум фосфат дихидрат
Натриум хлорид
Полисорбат 80
Натриум хидроксид
Вода за инјекции

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНТИ

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

гледарите.

Ембрионалните развојни токсични/перинатални развојни студии се изведени на циномолус мајмуни пр 0, 30 и 100 mg/kg (9-17 мајмуни/група), кои студии не покажале доказ за штетно дејство врз фетусот поради адалимумаб. Ниту студии на канцерогеност, ниту стандарден пристап врз фертилитетот и постнатална токсичност не се изведени со адалимумаб поради недостаток од соодветни модели за антигела со лимитирана крос-реактивност кон TNF на гледарите и врз развојот на неутрализирачки антигела кај

геноотоксичност.

Не-клиничките податоци покажуваат дека не постои специјален ризик за луѓето врз основ на студии на токсичност со поединечна доза, токсичност при повторувано дозирање и

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА НА ЛЕКОТ

Хумира не е испитувана кај пациенти со хепатално или бубрежно оштетување.

Хепатално или бубрежно оштетување

Популационата фармакокинетска анализа со податоци од над 1300 пациенти со ревматоиден артритис покажала тренд на кај повисок клиренс на адалимумаб со зголемувањето на телесната тежина. По подесувањето за разликите во тежина, полот и возраста изгледа дека имаат минимален ефект врз клиренсот на адалимумаб. Серумските нивоа на слободен адалимумаб (не врзани за анти-адалимумаб антигела, AAA) е забележано дека се пониски кај пациенти со мерливи AAA.



9.0 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО

8.0 БРОЙ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

11-7639 от 29.10.2015

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG
Schützenstraße 87 and 99 - 101
88212 Ravensburg, Германия

и

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG
Eisenbahnstraße 2 - 4
88085 Langenargen, Германия

и

AbbVie Biotechnology, LTD
Road NO 2 KM. 59.2, Barcelona, PR, 00617, САЩ

Производно място:

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Германия

и

AbbVie Biotechnology Deutschland GmbH
Max-Planck-Ring 2 D-65205 Wiesbaden, Германия

7.0 ИМЕ И АДРЕСА НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Хумирата не съдържа консерванси. Секој неискористен производ или отпад треба да биде отстранет согласно локалната регулатива.

6.6. Посебни мерки за отстранување

Хумира 40 mg раствор за инјектирање во наполнет инјекциски шприц за единична употреба (тип 1 стакло) со затварач со клип (бромобутил гума) и игла со игла штит (термопластичен еластомер) 2 наполнети инјекциски шприца (0,8 ml стерилен раствор), со алкохолни перничња во блистер.

6.5 ПАКУВАЊЕ

Еден наполнет инјекциски шприц на Хумира може да се чува на температура до максимум 25°C во период од 14 дена. Шприцот мора да биде заштитен од светлина и да се исфрли ако не е искористен во текот на тие 14 дена.

10.0 ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
Февруари 2017 година

11.0 ЗАСТАПНИК ЗА Р. МАКЕДОНИЈА

Царско Интернационал ДООЕЛ
Ул. 34 бр. 5 Илинден, Скопје

