

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda fiolka 0,8 ml (dawka pojedyncza) zawiera 40 mg adalimumabu.

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Roztwór do wstrzykiwań

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

#### Reumatoidalne zapalenie stawów

Humira w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazana w:

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

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

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

#### Łuszczycowe zapalenie stawów

Humira jest wskazana w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki przeciwreumatyczne, zmniejszające nasilenie choroby, okazała się niewystarczająca.

#### Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Produkt Humira jest wskazany w leczeniu dorosłych z ciężkim czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, gdy odpowiedź na stosowane tradycyjnie leczenie jest niezadowolająca.

#### Choroba Leśniowskiego-Crohna

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

przeciwwskazane ze względów medycznych. W celu indukcji leczenia produkt Humira należy podawać w skojarzeniu z kortykosteroidami. Produkt Humira można podawać w monoterapii, jeśli kortykosteroidy są źle tolerowane lub gdy dalsze leczenie kortykosteroidami jest niewskazane (patrz punkt 4.2).

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie produktem Humira powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści posiadający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszcycowego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa lub choroby Leśniowskiego-Crohna. Pacjenci leczeni produktem Humira powinni otrzymać specjalną kartę informującą o możliwych zagrożeniach.

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

W czasie leczenia produktem Humira należy zoptymalizować stosowanie innego leczenia skojarzonego (np. kortykosteroidami i (lub) lekami immunomodulującymi).

### Dorośli

#### Reumatoidalne zapalenie stawów

Zalecana dawka produktu Humira dla dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym. W czasie leczenia produktem Humira należy kontynuować podawanie metotreksatu.

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

W przypadku monoterapii u niektórych pacjentów, u których wystąpi zmniejszenie odpowiedzi na leczenie, może być korzystne zwiększenie intensywności dawkowania adalimumabu do 40 mg raz w tygodniu.

#### Łuszcycowe zapalenie stawów i zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zalecana dawka produktu Humira dla pacjentów z łuszcycowym zapaleniem stawów i z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym.

Dostępne dane wskazują, że we wszystkich powyższych wskazaniach odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy bardzo dokładnie rozważyć, czy kontynuacja leczenia wskazana jest u pacjenta, który nie zareagował na leczenie w tym okresie.

#### Choroba Leśniowskiego-Crohna

Zalecany schemat dawkowania produktu Humira w okresie indukcji u dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna o ciężkim przebiegu to dawka 80 mg w tygodniu 0, a następnie 40 mg w 2. tygodniu. Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, można zastosować następujący schemat dawkowania: 160 mg w tygodniu 0 (dawkę można podawać jako cztery wstrzyknięcia w ciągu jednej doby lub jako dwa wstrzyknięcia na dobę przez dwa kolejne dni) i 80 mg w 2. tygodniu. Należy jednak zdawać sobie sprawę, że ryzyko zdarzeń niepożądanych jest większe podczas indukcji.

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

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

U pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie odpowiedzi na leczenie może być korzystne zwiększenie intensywności dawkowania do 40 mg produktu Humira co tydzień.

U pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na leczenie do 4. tygodnia może być korzystne kontynuowanie leczenia podtrzymującego do 12. tygodnia włącznie. U pacjenta nieodpowiadającego na leczenie w tym okresie czasu należy ponownie dokładnie rozważyć kontynuowanie leczenia.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagana zmiana dawkowania.

#### Dzieci i młodzież

Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania u dzieci.

#### Niewydolność nerek i (lub) wątroby

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

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

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

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

#### Zakażenia

Pacjentów należy poddawać dokładnym badaniom kontrolnym w celu wykluczenia ewentualnych zakażeń, w tym gruźlicy przed, podczas i po leczeniu produktem Humira. Eliminacja adalimumabu z ustroju może trwać nawet 5 miesięcy i w tym okresie należy kontynuować badania kontrolne.

Leczenia produktem Humira nie wolno rozpoczynać u pacjentów z czynnym zakażeniem, w tym z przewlekłymi lub miejscowymi zakażeniami, do czasu opanowania zakażenia.

Pacjentów, u których w czasie leczenia produktem Humira wystąpi nowe zakażenie należy poddać dokładnym badaniom kontrolnym. Jeśli u pacjenta wystąpi nowe poważne zakażenie, podawanie produktu Humira należy wstrzymać do czasu opanowania zakażenia. Lekarze powinni zachować ostrożność rozważając użycie produktu Humira u pacjentów z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub ze schorzeniami, które mogą zwiększać skłonność do zakażeń, w tym zastosowanie w skojarzeniu leków immunosupresyjnych.

Podczas stosowania produktu Humira informowano o poważnych zakażeniach, posocznicy, gruźlicy i innych zakażeniach oportunistycznych łącznie ze zgonami.

### Poważne zakażenia

W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko występowania poważnych zakażeń u pacjentów otrzymujących produkt Humira, a doniesienia po wprowadzeniu produktu do obrotu potwierdzają te obserwacje. Szczególnie istotne są takie zakażenia, jak zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, infekcyjne zapalenie stawów oraz posocznica.

### Gruźlica

Istnieją doniesienia o gruźlicy u pacjentów otrzymujących produkt Humira. Należy podkreślić, że w większości tych doniesień informowano o gruźlicy pozapłucnej, tzw. rozsianej.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira wszystkich pacjentów należy poddać badaniom w celu wykluczenia zarówno czynnego jak i nieczynnego (utajonego) zakażenia gruźlicą. Ocena powinna obejmować szczegółowy wywiad w kierunku przebytej gruźlicy lub możliwego wcześniejszego narażenia pacjentów na kontakt z chorymi na gruźlicę oraz wcześniejszego i (lub) prowadzonego obecnie leczenia immunosupresyjnego. U wszystkich pacjentów należy przeprowadzić odpowiednie badania przesiewowe, tzn. skórny odczyn tuberkulinowy i badanie radiologiczne klatki piersiowej (można postępować zgodnie z lokalnymi zaleceniami). Zaleca się odnotowanie tych badań w karcie informacyjnej dla pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych skórnych odczynów tuberkulinowych, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z upośledzeniem odporności.

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

W przypadku rozpoznania utajonej gruźlicy, przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira należy zastosować odpowiednią profilaktykę przeciwgruźliczą zgodnie z lokalnymi zaleceniami. W tej sytuacji należy bardzo dokładnie rozważyć oczekiwane korzyści i możliwe zagrożenia związane z leczeniem produktem Humira.

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

### Inne zakażenia oportunistyczne

Istnieją doniesienia o poważnych i ciężkich zakażeniach oportunistycznych w związku z leczeniem produktem Humira, na przykład zapaleniu płuc wywołanym przez *Pneumocystis carinii*, rozsianej histoplazmozie, listeriozie i aspergiliozie.

Jeśli pacjent otrzymujący produkt Humira wykazuje utrzymujące się przez dłuższy czas lub nietypowe objawy podmiotowe i przedmiotowe zakażeń lub ogólnego pogorszenia stanu zdrowia, należy rozważyć możliwość rozpoznania występujących przeważnie zakażeń oportunistycznych.

### Reaktywacja zapalenia wątroby typu B

U pacjentów, przewlekłych nosicieli HBV, otrzymujących antagonistę TNF w tym produkt Humira, wystąpiła reaktywacja zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira, pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka zakażenia HBV należy poddać ocenie w kierunku oznak wcześniejszego zakażenia HBV. Nosicieli HBV, którzy wymagają leczenia produktem Humira, przez cały okres terapii i przez kilka miesięcy po jej zakończeniu należy dokładnie monitorować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych

czynnego zakażenia HBV. Brak wystarczających informacji o leczeniu pacjentów będących nosicielami wirusa HBV lekami przeciwwirusowymi w połączeniu z antagonistami TNF w celu zapobiegania reaktywacji HBV. U pacjentów, u których wystąpi reaktywacja zakażenia HBV należy zaprzestać podawania produktu Humira i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia podtrzymującego.

### Zaburzenia neurologiczne

Stosowanie antagonistów TNF, w tym produktu Humira, w rzadkich przypadkach wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych. Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie produktu Humira u pacjentów z zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego układu nerwowego, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły.

### Reakcje alergiczne

Nie informowano o poważnych alergicznych reakcjach niepożądanych w czasie podskórnego podawania produktu Humira w badaniach klinicznych. Podczas badań klinicznych niezbyt często obserwowano nienasilone reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem produktu Humira. Po wprowadzeniu leku do obrotu, bardzo rzadko informowano o poważnych reakcjach alergicznych, w tym anafilaksji po podaniu produktu Humira. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej poważnej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie produktu Humira i rozpocząć właściwe leczenie.

Osłonka igły strzykawki zawiera kauczuk naturalny (lateks). Może on powodować ciężkie reakcje alergiczne u pacjentów wrażliwych na lateks.

### Działanie immunosupresyjne

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

### Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W kontrolowanej części badań klinicznych leków z grupy antagonistów TNF, zaobserwowano więcej przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka u pacjentów otrzymujących lek z grupy antagonistów TNF w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. Jednakże przypadki te występowały rzadko. Ponadto ryzyko wystąpienia chłoniaka jest większe u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałym wysoce aktywnym procesem zapalnym, co komplikuje ocenę ryzyka. Przy obecnym stanie wiedzy nie można wykluczyć możliwości ryzyka wystąpienia chłoniaków lub innych nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych produktem z grupy antagonistów TNF.

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub pacjentów kontynuujących leczenie, u których wystąpił nowotwór złośliwy podczas stosowania produktu Humira. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność rozważając zastosowanie produktu Humira u tych pacjentów (patrz punkt 4.8).

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

## Reakcje hematologiczne

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

## Szczepienia

Podobne reakcje przeciwciał na standardową 23-walentną szczepionkę przeciw pneumokokowemu zapaleniu płuc oraz triwalentną szczepionkę przeciw grypie zaobserwowano w badaniu przeprowadzonym u 226 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, których leczono adalimumabem lub placebo. Brak jest informacji odnośnie wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących produkt Humira. Pacjenci leczeni produktem Humira mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem szczepionek żywych.

## Zastoinowa niewydolność serca

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

## Zjawiska autoimmunizacyjne

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

## Równoczesne podawanie antagonisty TNF i anakinry

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

## Operacje chirurgiczne

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

### Niedrożność jelita cienkiego

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

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

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

#### **4.6 Ciąża i laktacja**

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania produktu Humira w czasie ciąży.

W badaniu toksyczności wieku rozwojowego prowadzonym na małpach nie wykazano toksycznego działania na matkę, embriotoksyczności lub działania teratogennego. Nie są dostępne przedkliniczne dane o toksyczności pourodzeniowej i wpływie adalimumabu na płodność (patrz punkt 5.3).

Ze względu na hamujące działanie na  $TNF_{\alpha}$ , adalimumab podawany w okresie ciąży mógłby wpływać na prawidłową odpowiedź immunologiczną u noworodka. Nie zaleca się podawania adalimumabu w okresie ciąży. Kobietom w wieku reprodukcyjnym zaleca się bezwzględnie stosowanie odpowiednich metod zapobiegania ciąży i ich kontynuowanie przez co najmniej pięć miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu Humira.

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy adalimumab wydziela się do mleka kobiecego lub wchłania do ustroju po spożyciu.

Ponieważ jednak ludzkie immunoglobuliny są wydzielane do mleka matki, dlatego kobietom nie wolno karmić piersią przez co najmniej pięć miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu Humira.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem leku na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Badania kliniczne

Produkt Humira badano u 5293 pacjentów w kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych przez okres do 60 miesięcy. W badaniach tych uczestniczyli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów o krótkim i długim przebiegu choroby oraz pacjenci z łuszczykowym zapaleniem stawów, z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i chorobą Leśniowskiego-Crohna. Dane w Tabeli 1 pochodzą z kontrolowanych badań klinicznych (I–IX, CLASSIC I, GAIN i CHARM) (opisanych w punkcie 5.1), w których brało udział 3271 pacjentów otrzymujących produkt Humira oraz 1809 pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą w okresie prowadzenia badania kontrolowanego.



Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w badaniach I–IX, CLASSIC I, GAIN i CHARM prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem grup kontrolnych wynosił 5,7% dla pacjentów przyjmujących produkt Humira i 5,3% dla pacjentów z grup kontrolnych.

Zdarzenia niepożądane, wskazujące przynajmniej na możliwy związek przyczynowy ze stosowaniem adalimumabu w badaniach I–IX, CLASSIC I, GAIN i CHARM, zarówno objawy kliniczne jak i wyniki badań laboratoryjnych, uszeregowano wg układów narządowych i częstości występowania (bardzo często  $\geq 1/10$ , często  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ , niezbyt często  $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$  i rzadko  $< 1/1\ 000$ ) w Tabeli 1 poniżej. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 1**  
**Działania niepożądane w badaniach klinicznych**

<b>Układ narządowy</b>	<b>Częstość występowania</b>	<b>Reakcje niepożądane</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	zakażenia dolnych dróg oddechowych (w tym zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli), zakażenia wirusowe (w tym grypa, zakażenia wirusem opryszczki), drożdżyca, zakażenia bakteryjne (w tym zakażenia dróg moczowych), zakażenia górnych dróg oddechowych
	Niezbyt często	zakażenia oportunistyczne (w tym gruźlica, histoplazmoza), posocznica, ropień, zakażenia stawów, zakażenia ran, zakażenia skóry (w tym zapalenie tkanki łącznej i liszajec), grzybice powierzchniowe (w tym skóry, paznokci i stóp)
	Rzadko	martwicze zapalenie powięzi, wirusowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie uchyłka
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Niezbyt często	brodawczak skóry
	Rzadko	chłoniak, guzy narządów mięszkowych (w tym piersi, jajnika, jądra), rak płaskokomórkowy skóry
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	limfopenia
	Niezbyt często	neutropenia (w tym agranulocytoza), leukopenia, zmniejszenie liczby płytek krwi, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, leukocytoza
	Rzadko	niedokrwistość aplastyczna, małopłytkowość samoistna
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	toczeń rumieniowaty układowy, obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość na leki, alergia sezonowa

	Rzadko	choroba posurowicza
Zaburzenia endokrynologiczne	Rzadko	zaburzenia gruczołu tarczowego (w tym wole)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	hipokaliemia, zwiększenie stężenia lipidów, zaburzenia łaknienia (w tym anoreksja), zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi
	Rzadko	hiperkalcemia
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	zaburzenia nastroju, niepokój (w tym nerwowość i pobudzenie)
Zaburzenia układu nerwowego	Często	zawroty głowy (w tym ośrodkowe zawroty głowy), bóle głowy, neurologiczne zaburzenia czucia (w tym parestezje)
	Niezbyt często	omdlenia, migrena, drżenia mięśniowe, zaburzenia snu
	Rzadko	stwardnienie rozsiane
Zaburzenia oka	Często	zakażenie, podrażnienie lub zapalenie oka
	Niezbyt często	zaburzenia widzenia, zaburzenia czucia ocznego
	Rzadko	zapalenie całej gałki ocznej, zapalenie tęczówki, jaskra
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	szumy uszne, dolegliwości uszne (w tym ból i obrzęk)
	Rzadko	utrata słuchu
Zaburzenia serca	Niezbyt często	niemiarowość, tachykardia, kołatanie
	Rzadko	zatrzymanie akcji serca, niewydolność tętnicy wieńcowej, dławica piersiowa, wysięk osierdziowy
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca, krwihak
	Rzadko	zwężenie naczyń, zwężenie aorty, zakrzepowe zapalenie żył, tętniak aorty
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	kaszel, ból jamy nosowo-gardłowej
	Niezbyt często	astma, duszność, dysfonia, przekrwienie nosa
	Rzadko	obrzęk płuc, obrzęk gardła, wysięk opłucnowy, zapalenie opłucnej

Zaburzenia żołądka i jelit	Często	biegunka, bóle brzucha, zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej, nudności
	Niezbyt często	krwotok z odbytnicy, zapalenie żołądka, wymioty, niestrawność, wzdęcie brzucha, zaparcia
	Rzadko	zapalenie trzustki, zwężenie jelitowe, zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit, zapalenie przełyku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
	Rzadko	martwica wątroby, zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	wysypka, zapalenie skóry i wyprysk, świąd, wypadanie włosów
	Niezbyt często	pokrzywka, łuszczyca, wybroczyny i zwiększenie występowania krwiałków podskórnych, plamica
	Rzadko	rumień wielopostaciowy, zapalenie tkanki podskórnej
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	bóle mięśniowo-szkieletowe
	Rzadko	rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	krwiomocz, zaburzenia czynności nerek, objawy ze strony pęcherza moczowego i cewki moczowej
	Rzadko	białkomocz, bóle nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	zaburzenia cyklu miesiączkowego i nieprawidłowe krwawienia z macicy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, zaczerwienienie lub świąd)
	Często	gorączka, zmęczenie (w tym astenia i złe samopoczucie)
	Niezbyt często	bóle w klatce piersiowej, obrzęki, objawy grypopodobne
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi, wydłużenie czasu kaolinowo-kefalinowego, obecność autoprzeciwciał
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	przypadkowe zranienia, zaburzenia gojenia

## Odczyn w miejscu wstrzyknięcia

W dwunastu kontrolowanych badaniach klinicznych, u 16% pacjentów leczonych produktem Humira wystąpiły odczyny w miejscu wstrzyknięcia (rumień i (lub) świąd, krwotok, ból lub obrzęk) w porównaniu do 10% pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą. Na ogół odczyny w miejscu wstrzyknięcia nie wymagały zaprzestania stosowania leku.

## Zakażenia

W dwunastu kontrolowanych badaniach klinicznych, współczynnik zakażeń wynosił 1,49 na pacjentorok u pacjentów leczonych produktem Humira oraz 1,42 na pacjentorok u pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą. Były to przede wszystkim zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli i zakażenia dróg moczowych. Większość pacjentów kontynuowała stosowanie produktu Humira po ustąpieniu zakażenia.

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

W kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych produktu Humira, zgłaszano ciężkie zakażenia (w tym zakażenia prowadzące do zgonu, które występowały rzadko) łącznie z doniesieniami o gruźlicy (w tym gruźlicy prosówkowej i pozapłucnej) oraz o inwazyjnych zakażeniach oportunistycznych (np. rozsiana histoplazmoza, zapalenie płuc spowodowane przez *Pneumocystis carinii*, aspergiloza i listerioza). Większość przypadków gruźlicy pojawiło się podczas pierwszych ośmiu miesięcy leczenia i może być wyrazem zaostrzenia utajonego procesu chorobowego.

## Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W czasie kontrolowanych badań w ramach dziesięciu badań klinicznych produktu Humira trwających co najmniej 12 tygodni (I-IX i CHARM) u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa lub chorobą Leśniowskiego-Crohna, obserwowany współczynnik występowania (95% przedział ufności) nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i rak skóry nie będący czerniakiem, wynosił 5,7 (3,3, 10,1) na 1000 pacjento-lat u 2887 pacjentów leczonych produktem Humira w porównaniu do współczynnika 4,1 (1,5, 10,9) na 1000 pacjento-lat u 1570 pacjentów z grup kontrolnych (mediana czasu trwania leczenia wynosiła 5,7 miesięcy u pacjentów leczonych produktem Humira oraz 5,5 miesięcy u pacjentów z grup kontrolnych). Współczynnik występowania (95% przedział ufności) raków skóry, nie będących czerniakiem, wynosił 7,6 (4,7, 12,4) na 1000 pacjento-lat u pacjentów leczonych produktem Humira oraz 2,0 (0,5, 8,2) na 1000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych. Z tych raków skóry, współczynniki występowania (95% przedział ufności) raków płaskokomórkowych wynosiły 2,4 (1,0, 5,7) na 1000 pacjento-lat u pacjentów leczonych produktem Humira i 0 na 1000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych. Współczynnik występowania (95% przedział ufności) chłoniaków wynosił 1,0 (0,2, 3,8) na 1000 pacjento-lat u pacjentów leczonych produktem Humira oraz 1,0 (0,1, 7,3) na 1000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych.

Gdy rozpatrywano łącznie części dziesięciu badań klinicznych (I-IX i CHARM), w których uczestniczyły grupy kontrolne oraz trwające obecnie badania otwarte stanowiące ich przedłużenie, o medianie czasu trwania wynoszącej około 2 lat, obejmujące 4843 pacjentów i ponad 13000 pacjento-lat terapii, obserwowany współczynnik występowania nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i raki skóry nie będące czerniakiem, wynosi około 13,6 na 1000 pacjento-lat. Obserwowany współczynnik występowania raków skóry nie będących czerniakiem wynosi około 9,0 na 1000 pacjento-lat, a zaobserwowany współczynnik występowania chłoniaków – około 1,2 na 1000 pacjento-lat.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu, od stycznia 2003, głównie u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, zgłaszany współczynnik występowania nowotworów złośliwych, innych niż

chłoniaki i raki skóry nie będące czerniakami, wynosi około 1,7 na 1000 pacjento-lat. Zgłaszane współczynniki występowania raków skóry nie będących czerniakami i chłoniaków wynoszą odpowiednio około 0,2 i 0,4 na 1000 pacjento-lat (patrz punkt 4.4).

#### Autoprzeciwciała

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

#### Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

*Badania kliniczne w reumatoidalnym zapaleniu stawów.* W kontrolowanych badaniach klinicznych reumatoidalnego zapalenia stawów (badania I-IV) zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) było podobne u pacjentów otrzymujących adalimumab lub placebo. U pacjentów z wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (czas trwania choroby mniej niż 3 lata) (badanie V), zwiększenie aktywności AlAT występowało częściej w ramieniu, w którym stosowano leczenie skojarzone (Humira/metotreksat) w porównaniu do ramienia, w którym stosowano metotreksat w monoterapii lub do ramienia, w którym stosowano produkt Humira w monoterapii.

*Badania kliniczne w łuszczykowym zapaleniu stawów.* Zwiększenie aktywności AlAT u pacjentów z łuszczykowym zapaleniem stawów (badania VI-VII) występowało częściej niż u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, uczestniczących w badaniach klinicznych.

We wszystkich badaniach (I-VII) u pacjentów ze zwiększoną aktywnością AlAT nie obserwowano żadnych objawów i w większości przypadków zwiększenie aktywności było przejściowe i powracało do normy w czasie dalszego leczenia.

*Badania kliniczne w chorobie Leśniowskiego-Crohna.* W kontrolowanych badaniach klinicznych zwiększenie aktywności AlAT było podobne u pacjentów otrzymujących adalimumab lub placebo.

#### Dodatkowe reakcje niepożądane po wprowadzeniu produktu do obrotu lub w badaniach klinicznych fazy IV

W Tabeli 2 przedstawiono dodatkowe reakcje niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu do obrotu lub w badaniach klinicznych fazy IV.

**Tabela 2**  
**Działania niepożądane po wprowadzeniu do obrotu i w badaniach fazy IV**

<b>Układ narządowy</b>	<b>Reakcja niepożądana</b>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	reaktywacja zapalenia wątroby typu B
Zaburzenia układu nerwowego	zaburzenia demielinizacyjne (np. zapalenie nerwu wzrokowego)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	choroba śródmiąższowa płuc, w tym zwłóknienie płuc
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	zapalenie naczyń skóry

Zaburzenia układu immunologicznego	reakcja anafilaktyczna
------------------------------------	------------------------

#### 4.9 Przedawkowanie

W czasie badań klinicznych nie stwierdzono toksyczności wymagającej zmniejszenia dawki. Najwyższy oceniany poziom dawkowania to wielokrotna dawka dożylna 10 mg/kg mc.

### 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

#### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA17

##### Mechanizm działania

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

Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1, wartość IC<sub>50</sub> wynosi 1-2 x 10<sup>-10</sup> M).

##### Działanie farmakodynamiczne

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

Szybkie zmniejszenie aktywności białka C-reaktywnego obserwowano również u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

##### Badania kliniczne

###### Reumatoidalne zapalenie stawów

W badaniach klinicznych produkt Humira oceniono u ponad 3000 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Niektórych pacjentów leczono przez okres do 60 miesięcy. Skuteczność i bezpieczeństwo produktu Humira w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów oceniono w pięciu randomizowanych badaniach, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem grup kontrolnych.

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

W badaniu II oceniono 544 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu. Pacjenci byli w wieku  $\geq 18$  lat i w przeszłości byli bez powodzenia leczeni przynajmniej jednym lekiem przeciwreumatycznym zmniejszającym nasilenie choroby. Podawano im produkt Humira w dawce 20 lub 40 mg we wstrzyknięciu podskórnym co drugi tydzień i placebo w pozostałych tygodniach lub produkt Humira co tydzień przez 26 tygodni. Grupie nie otrzymującej leku podawano co tydzień placebo przez ten sam okres. Nie wolno było przyjmować innych leków przeciwreumatycznych zmniejszających nasilenie choroby.

W badaniu III oceniono 619 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu. Pacjenci byli w wieku  $\geq 18$  lat, skuteczność metotreksatu w dawce od 12,5 do 25 mg (10 mg, gdy nie tolerowali metotreksatu) raz w tygodniu była niedostateczna i dawka metotreksatu utrzymywana była na stałym poziomie 12,5 do 25 mg raz w tygodniu. W badaniu uczestniczyły trzy grupy. Pierwsza otrzymywała wstrzyknięcia placebo co tydzień przez 52 tygodnie. Druga otrzymywała 20 mg produktu Humira co tydzień przez 52 tygodnie. Trzecia grupa otrzymywała 40 mg produktu Humira co drugi tydzień oraz wstrzyknięcia placebo w pozostałych tygodniach. Następnie pacjenci byli włączeni do badania prowadzonego metodą otwartej próby, w którym kontynuowano podawanie produktu Humira 40 mg co drugi tydzień przez okres do 60 miesięcy.

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

W badaniu V oceniono 799 dorosłych pacjentów z czynnym wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (średni czas trwania choroby mniej niż 9 miesięcy) o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, którym nie podawano wcześniej metotreksatu. Przez 104 tygodnie w badaniu oceniono skuteczność skojarzonego leczenia produktem Humira 40 mg co drugi tydzień i metotreksatem, produktem Humira 40 mg co drugi tydzień w monoterapii oraz metotreksatem w monoterapii, w zmniejszaniu nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz szybkości postępu uszkodzenia stawów w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów.

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

#### Odpowiedź w skali ACR

Odsetek pacjentów leczonych produktem Humira, którzy uzyskali odpowiedzi 20, 50 i 70 w skali ACR był podobny w badaniach I, II i III. Wyniki uzyskane po podawaniu dawki 40 mg co drugi tydzień przedstawiono w Tabeli 3.

**Tabela 3: Odpowiedzi w skali ACR w badaniach z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo (odsetek pacjentów)**

Odpowiedź	Badanie I <sup>a**</sup>	Badanie II <sup>a**</sup>	Badanie III <sup>a**</sup>
-----------	--------------------------	---------------------------	----------------------------

	Placebo/ MTX <sup>c</sup> n=60	Humira <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup> n=63	Placebo n=110	Humira <sup>b</sup> n=113	Placebo/MTX <sup>c</sup> n=200	Humira <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup> n=207
ACR 20						
6 miesięcy	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 miesięcy	NA	NA	NA	NA	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 miesięcy	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 miesięcy	NA	NA	NA	NA	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 miesięcy	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 miesięcy	NA	NA	NA	NA	4,5%	23,2%

<sup>a</sup> Badanie I w 24. tygodniu, badanie II w 26. tygodniu, badanie III w 24. i 52. tygodniu

<sup>b</sup> 40 mg produktu Humira podawane co drugi tydzień

<sup>c</sup> MTX = metotreksat

NA = nie dotyczy

\*\*p < 0,01, Humira w porównaniu z placebo

W badaniach I-IV wszystkie składniki kryteriów odpowiedzi w skali ACR (liczba bolesnych i opuchniętych stawów, ocena aktywności choroby i dolegliwości bólowych przez lekarza i przez pacjenta, współczynnik niepełnosprawności (HAQ) oraz wartości CRP (mg/100 ml)) poprawiły się w tygodniu 24. lub 26. w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. W badaniu III poprawa utrzymywała się do 52. tygodnia włącznie. Ponadto, wskaźnik odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR utrzymywał się u większości pacjentów obserwowanych do 104. tygodnia uczestnictwa w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby. 114 z 207 pacjentów kontynuowało leczenie produktem Humira 40 mg co drugi tydzień przez 60 miesięcy. Spośród nich u 86, 72 i 41 pacjentów odpowiedź w skali ACR wynosiła odpowiednio 20/50/70 w 60. miesiącu.

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

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

W badaniu V z udziałem pacjentów z wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którym nie podawano wcześniej metotreksatu, leczenie skojarzone produktem Humira i metotreksatem doprowadziło w 52. tygodniu do szybszej i istotnie większej odpowiedzi na leczenie w skali ACR niż metotreksat stosowany w monoterapii i produkt Humira w monoterapii. Odpowiedzi te utrzymywały się w 104. tygodniu (patrz Tabela 4).

**Tabela 4: Odpowiedzi w skali ACR w badaniu V  
(odsetek pacjentów)**

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



p<sup>a</sup> - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia metotreksatem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego produktem Humira i metotreksatem.

p<sup>b</sup> - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia produktem Humira w monoterapii oraz leczenia skojarzonego produktem Humira i metotreksatem.

p<sup>c</sup> - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia produktem Humira w monoterapii oraz leczenia metotreksatem w monoterapii.

W 52. tygodniu, 42,9% pacjentów, którzy otrzymywali leczenie skojarzone produktem Humira i metotreksatem, osiągnęło stan remisji klinicznej (DAS28 < 2,6) w porównaniu do 20,6% pacjentów, którzy otrzymywali metotreksat w monoterapii i 23,4% pacjentów, którzy otrzymywali produkt Humira w monoterapii. Leczenie skojarzone produktem Humira i metotreksatem przewyższało pod względem klinicznym i statystycznym stosowanie metotreksatu (p < 0,001) i produktu Humira w monoterapii (p < 0,001), jeśli idzie o osiągnięcie małego nasilenia choroby u pacjentów z niedawno rozpoznany umiarkowanym i ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów. Odpowiedź na obydwa rodzaje monoterapii była podobna (p = 0,447).

### Odpowiedź radiologiczna

W badaniu III, w którym średni czas trwania reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów leczonych produktem Humira wynosił około 11 lat, strukturalne uszkodzenie stawów oceniano radiologicznie i opisywano jako zmianę w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharp i jej składnikach, skali oceny nadżerek oraz skali oceny zwężenia szpar stawowych. Po 6 i 12 miesiącach pacjenci leczeni produktem Humira i metotreksatem wykazywali w badaniu radiologicznym statystycznie znamienne mniejszy postęp zmian niż pacjenci otrzymujący wyłącznie metotreksat (patrz Tabela 5). Dane uzyskane w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby wskazują, że zmniejszenie szybkości postępowania uszkodzenia strukturalnego utrzymywało się przez 60 miesięcy w tej podgrupie pacjentów. 113/207 pacjentów pierwotnie leczonych produktem Humira 40 mg co drugi tydzień oceniano radiologicznie po 5 latach. Spośród tych pacjentów 66 nie wykazało postępów uszkodzenia strukturalnego, co definiowano jako zmianę w całkowitej skali Sharp – TSS (ang. Total Sharp Score) wynoszącą zero lub mniej.

**Tabela 5: Średnie zmiany w badaniu radiologicznym w okresie 12 miesięcy w badaniu III**

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

<sup>a</sup> MTX = metotreksat

<sup>b</sup> 95% przedziały ufności dla różnic w zmianie punktacji między metotreksatem i produktem Humira

<sup>c</sup> na podstawie analizy rang

<sup>d</sup> ZSS - zwężenie szpar stawowych

W badaniu V, strukturalne uszkodzenie stawów oceniano radiologicznie i opisywano jako zmianę w modyfikowanej całkowitej skali Sharp (patrz Tabela 6).

**Tabela 6: Średnie zmiany w badaniu radiologicznym w 52. tygodniu w badaniu V**

	MTX n=257 (95% przedział ufności)	Humira n=274 (95% przedział ufności)	Humira/MTX n=268 (95% przedział ufności)	Wartość p <sup>a</sup>	Wartość p <sup>b</sup>	Wartość p <sup>c</sup>
Całkowita skala Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Skala	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001

oceny nadżerek						
Skala oceny ZSS	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

p<sup>a</sup> - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia metotreksatem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego produktem Humira i metotreksatem.

p<sup>b</sup> - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia produktem Humira w monoterapii oraz leczenia skojarzonego produktem Humira i metotreksatem.

p<sup>c</sup> - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia produktem Humira w monoterapii oraz leczenia metotreksatem w monoterapii.

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

### Jakość życia i sprawność fizyczna

Związaną ze stanem zdrowia jakością życia i sprawność fizyczną oceniano przy pomocy wskaźnika niepełnosprawności „Kwestionariusza oceny stanu zdrowia” (ang. HAQ) w czterech oryginalnych odpowiednio i prawidłowo kontrolowanych badaniach klinicznych i stanowiło to określony wcześniej główny punkt końcowy w 52. tygodniu badania III. Wszystkie dawki/schematy dawkowania produktu Humira w wymienionych czterech badaniach doprowadziły w 6. miesiącu do istotnej statystycznie większej poprawy wyjściowego wskaźnika niepełnosprawności HAQ w porównaniu do placebo, a w badaniu III to samo zaobserwowano w 52. tygodniu. Punktacja „Skróconego formularza oceny stanu zdrowia” (SF 36) dla wszystkich dawek/schematów dawkowania produktu Humira w wymienionych czterech badaniach potwierdza te wyniki. Uzyskano statystycznie istotną „Punktację zbiorczą badania fizykalnego” (PCS) oraz statystycznie istotną punktację dotyczącą dolegliwości bólowych i witalności dla dawki 40 mg co drugi tydzień. Stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie męczliwości mierzonej w punktacji oceny czynnościowej leczenia chorób przewlekłych (FACIT) we wszystkich trzech badaniach, w których to oceniano (badania I, III i IV).

W badaniu III, prowadzonym metodą otwartej próby, związana z leczeniem poprawa stanu czynnościowego utrzymywała się do 260. tygodnia włącznie (60 miesięcy). Poprawę jakości życia mierzono do 156. tygodnia (36 miesięcy) i w okresie tym stwierdzono utrzymywanie się poprawy.

W badaniu V, poprawa wskaźnika niepełnosprawności HAQ oraz składowa badania fizykalnego punktacji SF 36 wykazały w 52. tygodniu większą poprawę ( $p < 0,001$ ) w przypadku leczenia skojarzonego produktem Humira i metotreksatem niż w przypadku stosowania metotreksatu w monoterapii i produktu Humira w monoterapii. Poprawa ta utrzymywała się do 104. tygodnia włącznie.

### Łuszczycowe zapalenie stawów

U pacjentów z czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu badano stosowanie produktu Humira 40 mg co drugi tydzień w dwóch badaniach klinicznych z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo - badanie VI i VII. W badaniu VI, trwającym 24 tygodnie leczeniu poddano 313 dorosłych pacjentów, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne. Około 50% tych pacjentów przyjmowało metotreksat. W badaniu VII, trwającym 12 tygodni, leczeniu poddano 100 pacjentów, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leki przeciwreumatyczne zmniejszające nasilenie choroby.

Dowody potwierdzające skuteczność produktu Humira u pacjentów z artropatią łuszczycową przypominającą zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa są niewystarczające ze względu na małą liczbę badanych pacjentów (patrz Tabela 7).

**Tabela 7: Odpowiedź w skali ACR w badaniach luszczycowego zapalenia stawów z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo (odsetek pacjentów)**

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

\*\*\* -  $p < 0,001$  dla wszystkich porównań między produktem Humira i placebo

\* -  $p < 0,05$  dla wszystkich porównań między produktem Humira i placebo

N/A - nie dotyczy

W badaniu VI odpowiedzi w skali ACR były podobne w przypadku równoczesnego leczenia metotreksatem i bez takiego leczenia. W 24. tygodniu, pacjenci leczeni produktem Humira wykazali poprawę sprawności fizycznej ocenianej przy pomocy HAQ i „Skróconego formularza oceny stanu zdrowia” (SF 36) w stosunku do stanu wyjściowego.

#### Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

W dwóch randomizowanych, trwających 24 tygodnie, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą oceniano produkt Humira 40 mg podawany co drugi tydzień u 393 pacjentów z czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (przed przystąpieniem do badania średnia punktowa ocena aktywności choroby [wskaznik aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa Bath (BASDAI)] wynosiła 6,3 we wszystkich grupach), u których odpowiedź na stosowane tradycyjnie leczenie była niezadowolająca. 79 (20,1%) pacjentów leczono równocześnie łagodzącymi chorobę lekami przeciwreumatycznymi, a 37 (9,4%) pacjentów – glikokortykosteroidami. Po okresie próby ślepej nastąpiła faza otwarta, w której pacjenci otrzymywali produkt Humira 40 mg podskórnie co drugi tydzień przez dodatkowy okres do 28 tygodni. Uczestnicy badania (n = 215, 54,7%), u których nie uzyskano odpowiedzi 20 w skali ASAS w 12. lub 16. lub 20. tygodniu otrzymywali w rozpoczętej wcześniej próbie otwartej adalimumab 40 mg podskórnie co drugi tydzień, a następnie traktowano ich jako nie odpowiadających na leczenie w analizach statystycznych podwójnie ślepej próby.

W większym badaniu (VIII) z udziałem 315 pacjentów, wyniki wykazały statystycznie istotną poprawę objawów przedmiotowych i podmiotowych zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u pacjentów leczonych produktem Humira w porównaniu do placebo. Istotną poprawę obserwowano po raz pierwszy w drugim tygodniu i utrzymywała się ona przez 24 tygodnie (Tabela 8).

**Tabela 8: Odpowiedzi skuteczności w badaniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa kontrolowanym placebo – badanie VIII  
Zmniejszenie nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych**

Odpowiedź	Placebo n=107	Humira n=208
ASAS <sup>a</sup> 20		
2. tydzień	16%	42%***
12. tydzień	21%	58%***
24. tydzień	19%	51%***
ASAS 50		

2. tydzień	3%	16%***
12. tydzień	10%	38%***
24. tydzień	11%	35%***
ASAS 70		
2. tydzień	0%	7%**
12. tydzień	5%	23%***
24. tydzień	8%	24%***
BASDAI <sup>b</sup> 50		
2. tydzień	4%	20%***
12. tydzień	16%	45%***
24. tydzień	15%	42%***

\*\*\*, \*\* Statystycznie istotne, gdy  $p < 0,001$ ,  $< 0,01$  dla wszystkich porównań między produktem Humira a placebo w 2., 12. i 24. tygodniu.

<sup>a</sup> Oceny w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa

<sup>b</sup> Wskaźnik aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa Bath

Pacjenci leczeni produktem Humira wykazywali istotnie większą poprawę w 12. tygodniu, która utrzymywała się do 24. tygodnia włącznie, mierzoną zarówno SF36, jak i kwestionariuszem jakości życia w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ASQoL).

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

### Choroba Leśniowskiego-Crohna

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Humira oceniano u ponad 1400 pacjentów z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna o umiarkowanie nasilonym i ciężkim przebiegu [„Wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna” (ang. CDAI)  $\geq 220$  i  $\leq 450$ ] w randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych metodą podwójnie ślepej próby. 478 pacjentów włączonych do badania (32%) określono jako mających ciężką postać choroby (CDAI  $> 300$  oraz jednoczesne stosowanie kortykosteroidu i (lub) leków immunosupresyjnych), co odpowiada populacji określonej we wskazaniu (patrz punkt 4.1). Dozwolone było jednoczesne stosowanie stałych dawek aminosalicylanów, kortykosteroidów i (lub) leków immunomodulujących i 79% pacjentów kontynuowało przyjmowanie co najmniej jednego z tych leków.

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

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

Współczynniki remisji i odpowiedzi na leczenie w badaniach CLASSIC I i GAIN przedstawiono w Tabeli 9.

**Tabela 9: Indukcja remisji klinicznej i odpowiedzi na leczenie  
(odsetek pacjentów)**

	CLASSIC I: Pacjenci nie leczeni wcześniej infliksymabem			GAIN: Pacjenci leczeni wcześniej infliksymabem	
	Placebo N=74	Humira 80/40 mg N=75	Humira 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Humira 160/80 mg N=159
4. tydzień					
Remisja kliniczna	12%	24%	36%*	7%	21%*
Odpowiedź kliniczna (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

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

\* p < 0,001

\*\* p < 0,01

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

W badaniu CHARM, w 4. tygodniu odpowiedź kliniczna wystąpiła u 58% (499/854) pacjentów, których oceniono w analizie pierwotnej. Spośród pacjentów wykazujących odpowiedź kliniczną w 4. tygodniu u 48% zastosowano wcześniej inne leczenie antagonistą TNF. Współczynniki utrzymywania się remisji i odpowiedzi na leczenie przedstawiono w Tabeli 10. Wyniki remisji klinicznej utrzymywały się na względnie stałym poziomie niezależnie od uprzednio zastosowanego leku z grupy antagonistów TNF.

**Tabela 10: Utrzymywanie się remisji klinicznej i odpowiedzi na leczenie  
(odsetek pacjentów)**

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

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

\*\* p < 0,02 dla produktu Humira w porównaniu do placebo, porównanie parami odsetków

<sup>a</sup> Spośród pacjentów przyjmujących początkowo kortykosteroidy.

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

## Jakość życia

W badaniach CLASSIC I i GAIN, statystycznie istotną poprawę całkowitej punktacji w swoim dla choroby kwestionariuszu (ang. IBDQ) osiągnięto w 4. tygodniu u pacjentów losowo przydzielonych do grup otrzymujących produkt Humira w dawkach 80/40 mg i 160/80 mg w porównaniu do placebo. Poprawę obserwowano, w 26. i 56. tygodniu w badaniu CHARM oraz w grupach leczonych adalimumabem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo.

## Immunogenność

Tworzenie przeciwciał przeciw adalimumabowi jest związane ze zwiększeniem klirensu i zmniejszeniem skuteczności adalimumabu. Nie stwierdzono wyraźnej korelacji między obecnością przeciwciał przeciw adalimumabowi i zdarzeniami niepożądanymi.

Pacjentów w badaniach I, II i III poddawano w okresie od 6. do 12. miesiąca wielokrotnym badaniom na obecność przeciwciał przeciw adalimumabowi. W tych badaniach, służących rejestracji leku, przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 58/1053 (5,5%) pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu do 2/370 (0,5%) otrzymujących placebo. U pacjentów nie otrzymujących równocześnie metotreksatu współczynnik częstości występowania wynosił 12,4% w porównaniu do 0,6%, gdy adalimumab był stosowany jako dodatek do metotreksatu.

U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 38 z 376 pacjentów (10%) leczonych adalimumabem. U pacjentów nie stosujących jednocześnie metotreksatu współczynnik częstości występowania wynosił 13,5% (24/178 pacjentów) w porównaniu do 7% (14 z 198 pacjentów) kiedy adalimumab dodano do leczenia metotretksatem.

U pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów przeciwciała stwierdzono u 17 z 204 pacjentów (8,3%) leczonych adalimumabem. U pacjentów nie stosujących jednocześnie metotreksatu, częstość występowania wynosiła 16/185 (8,6%) w porównaniu do 1/19 (5,3%) kiedy adalimumab dodano do leczenia metotretksatem.

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

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

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

Po podaniu podskórnym 40 mg produktu Humira co drugi tydzień u pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarym wynosiło około 5 µg/ml (gdy nie podawano równocześnie metotreksatu) oraz 8 do 9 µg/ml (gdy podawano równocześnie metotretksat). Po podawaniu podskórnym dawki 20, 40 i 80 mg co drugi tydzień i co tydzień minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarym wzrastało w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki.

U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, w okresie indukcji, to znaczy po podaniu dawki nasycającej wynoszącej 80 mg produktu Humira w tygodniu 0, następnie 40 mg produktu Humira w 2. tygodniu, minimalne stężenia adalimumabu w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki wynosiły około 5,5 µg/ml. W okresie indukcji po podaniu dawki nasycającej wynoszącej 160 mg produktu Humira w tygodniu 0, następnie 80 mg produktu Humira w 2. tygodniu, minimalne stężenia adalimumabu w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki wynosiły około 12 µg/ml. Średnie minimalne stężenia w stanie stacjonarnym wynoszące około 7 µg/ml obserwowano u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, którzy otrzymywali dawkę podtrzymującą wynoszącą 40 mg produktu Humira co drugi tydzień.

Analizy farmakokinetyczne populacji uwzględniające dane od ponad 1300 pacjentów chorych na RZS ujawniły tendencję do zwiększania się pozornego klirensu wraz ze zwiększeniem masy ciała. Po uwzględnieniu różnic w masie ciała, wydaje się, że płeć i wiek mają minimalny wpływ na klirens adalimumabu. Zaobserwowano, że stężenie wolnego adalimumabu w surowicy (nie związanego z przeciwciałami przeciw adalimumabowi, AAA) było niższe u pacjentów, u których można było zmierzyć stężenie AAA. Nie badano stosowania produktu Humira u dzieci oraz u pacjentów z niewydolnością czynności wątroby lub nerek.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol  
Kwas cytrynowy jednowodny  
Sodu cytrynian  
Sodu diwodorofosforan dwuwodny  
Disodu fosforan dwuwodny  
Sodu chlorek  
Polisorbat 80  
Sodu wodorotlenek  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

### **6.3 Okres trwałości**

18 miesięcy

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Przechowywać fiolkę w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym. Nie zamrażać.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań w fiolce jednorazowego użytku (szklana typu I), z gumowym korkiem, aluminiowym pierścieniem, z zamknięciem typu „flip-off”.

Opakowanie zawiera:

1 fiolkę (0,8 ml jałowego roztworu), 1 pustą jałową strzykawkę w opakowaniu oraz 2 gaziki nasączone alkoholem, wszystko opakowane w blister.

#### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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

### **7. PODMIOT OPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Abbott Laboratories Ltd.  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Wielka Brytania

### **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/03/256/001

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

8 września 2003

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

{MM/RRRR}



## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka 0,8 ml (dawka pojedyncza) zawiera 40 mg adalimumabu.

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

#### Reumatoidalne zapalenie stawów

Humira w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazana w:

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

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

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

#### Łuszczycowe zapalenie stawów

Humira jest wskazana w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki przeciwreumatyczne, zmniejszające nasilenie choroby, okazała się niewystarczająca.

#### Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Produkt Humira jest wskazany w leczeniu dorosłych z ciężkim czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, gdy odpowiedź na stosowane tradycyjnie leczenie jest niezadowolająca.

#### Choroba Leśniowskiego-Crohna

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

przeciwwskazane ze względów medycznych. W celu indukcji leczenia produkt Humira należy podawać w skojarzeniu z kortykosteroidami. Produkt Humira można podawać w monoterapii, jeśli kortykosteroidy są źle tolerowane lub gdy dalsze leczenie kortykosteroidami jest niewskazane (patrz punkt 4.2).

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie produktem Humira powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści posiadający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszcycowego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa lub choroby Leśniowskiego-Crohna. Pacjenci leczeni produktem Humira powinni otrzymać specjalną kartę informującą o możliwych zagrożeniach.

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

W czasie leczenia produktem Humira należy zoptymalizować stosowanie innego leczenia skojarzonego (np. kortykosteroidami i (lub) lekami immunomodulującymi).

### Dorośli

#### Reumatoidalne zapalenie stawów

Zalecana dawka produktu Humira dla dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym. W czasie leczenia produktem Humira należy kontynuować podawanie metotreksatu.

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

W przypadku monoterapii u niektórych pacjentów, u których wystąpi zmniejszenie odpowiedzi na leczenie, może być korzystne zwiększenie intensywności dawkowania adalimumabu do 40 mg raz w tygodniu.

#### Łuszcycowe zapalenie stawów i zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zalecana dawka produktu Humira dla pacjentów z łuszcycowym zapaleniem stawów i z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym.

Dostępne dane wskazują, że we wszystkich powyższych wskazaniach odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy bardzo dokładnie rozważyć, czy kontynuacja leczenia wskazana jest u pacjenta, który nie zareagował na leczenie w tym okresie.

#### Choroba Leśniowskiego-Crohna

Zalecany schemat dawkowania produktu Humira w okresie indukcji u dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna o ciężkim przebiegu to dawka 80 mg w tygodniu 0, a następnie 40 mg w 2. tygodniu. Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, można zastosować następujący schemat dawkowania: 160 mg w tygodniu 0 (dawkę można podawać jako cztery wstrzyknięcia w ciągu jednej doby lub jako dwa wstrzyknięcia na dobę przez dwa kolejne dni) i 80 mg w 2. tygodniu. Należy jednak zdawać sobie sprawę, że ryzyko zdarzeń niepożądanych jest większe podczas indukcji.

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

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

U pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie odpowiedzi na leczenie może być korzystne zwiększenie intensywności dawkowania do 40 mg produktu Humira co tydzień.

U pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na leczenie do 4. tygodnia może być korzystne kontynuowanie leczenia podtrzymującego do 12. tygodnia włącznie. U pacjenta nieodpowiadającego na leczenie w tym okresie czasu należy ponownie dokładnie rozważyć kontynuowanie leczenia.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagana zmiana dawkowania.

#### Dzieci i młodzież

Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania u dzieci.

#### Niewydolność nerek i (lub) wątroby

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

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

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

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

#### Zakażenia

Pacjentów należy poddawać dokładnym badaniom kontrolnym w celu wykluczenia ewentualnych zakażeń, w tym gruźlicy przed, podczas i po leczeniu produktem Humira. Eliminacja adalimumabu z ustroju może trwać nawet 5 miesięcy i w tym okresie należy kontynuować badania kontrolne.

Leczenia produktem Humira nie wolno rozpoczynać u pacjentów z czynnym zakażeniem, w tym z przewlekłymi lub miejscowymi zakażeniami, do czasu opanowania zakażenia.

Pacjentów, u których w czasie leczenia produktem Humira wystąpi nowe zakażenie należy poddać dokładnym badaniom kontrolnym. Jeśli u pacjenta wystąpi nowe poważne zakażenie, podawanie produktu Humira należy wstrzymać do czasu opanowania zakażenia. Lekarze powinni zachować ostrożność rozważając użycie produktu Humira u pacjentów z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub ze schorzeniami, które mogą zwiększać skłonność do zakażeń, w tym zastosowanie w skojarzeniu leków immunosupresyjnych.

Podczas stosowania produktu Humira informowano o poważnych zakażeniach, posocznicy, gruźlicy i innych zakażeniach oportunistycznych łącznie ze zgonami.

### Poważne zakażenia

W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko występowania poważnych zakażeń u pacjentów otrzymujących produkt Humira, a doniesienia po wprowadzeniu produktu do obrotu potwierdzają te obserwacje. Szczególnie istotne są takie zakażenia, jak zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, infekcyjne zapalenie stawów oraz posocznica.

### Gruźlica

Istnieją doniesienia o gruźlicy u pacjentów otrzymujących produkt Humira. Należy podkreślić, że w większości tych doniesień informowano o gruźlicy pozapłucnej, tzw. rozsianej.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira wszystkich pacjentów należy poddać badaniom w celu wykluczenia zarówno czynnego jak i nieczynnego (utajonego) zakażenia gruźlicą. Ocena powinna obejmować szczegółowy wywiad w kierunku przebytej gruźlicy lub możliwego wcześniejszego narażenia pacjentów na kontakt z chorymi na gruźlicę oraz wcześniejszego i (lub) prowadzonego obecnie leczenia immunosupresyjnego. U wszystkich pacjentów należy przeprowadzić odpowiednie badania przesiewowe, tzn. skórny odczyn tuberkulinowy i badanie radiologiczne klatki piersiowej (można postępować zgodnie z lokalnymi zaleceniami). Zaleca się odnotowanie tych badań w karcie informacyjnej dla pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych skórnych odczynów tuberkulinowych, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z upośledzeniem odporności.

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

W przypadku rozpoznania utajonej gruźlicy, przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira należy zastosować odpowiednią profilaktykę przeciwgruźliczą zgodnie z lokalnymi zaleceniami. W tej sytuacji należy bardzo dokładnie rozważyć oczekiwane korzyści i możliwe zagrożenia związane z leczeniem produktem Humira.

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

### Inne zakażenia oportunistyczne

Istnieją doniesienia o poważnych i ciężkich zakażeniach oportunistycznych w związku z leczeniem produktem Humira, na przykład zapaleniu płuc wywołanym przez *Pneumocystis carinii*, rozsianej histoplazmozie, listeriozie i aspergiliozie.

Jeśli pacjent otrzymujący produkt Humira wykazuje utrzymujące się przez dłuższy czas lub nietypowe objawy podmiotowe i przedmiotowe zakażeń lub ogólnego pogorszenia stanu zdrowia, należy rozważyć możliwość rozpoznania występujących przeważnie zakażeń oportunistycznych.

### Reaktywacja zapalenia wątroby typu B

U pacjentów, przewlekłych nosicieli HBV, otrzymujących antagonistę TNF w tym produkt Humira, wystąpiła reaktywacja zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira, pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka zakażenia HBV należy poddać ocenie w kierunku oznak wcześniejszego zakażenia HBV. Nosicieli HBV, którzy wymagają leczenia produktem Humira, przez cały okres terapii i przez kilka miesięcy po jej zakończeniu należy dokładnie monitorować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych

czynnego zakażenia HBV. Brak wystarczających informacji o leczeniu pacjentów będących nosicielami wirusa HBV lekami przeciwwirusowymi w połączeniu z antagonistami TNF w celu zapobiegania reaktywacji HBV. U pacjentów, u których wystąpi reaktywacja zakażenia HBV należy zaprzestać podawania produktu Humira i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia podtrzymującego.

### Zaburzenia neurologiczne

Stosowanie antagonistów TNF, w tym produktu Humira, w rzadkich przypadkach wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych. Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie produktu Humira u pacjentów z zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego układu nerwowego, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły.

### Reakcje alergiczne

Nie informowano o poważnych alergicznych reakcjach niepożądanych w czasie podskórnego podawania produktu Humira w badaniach klinicznych. Podczas badań klinicznych niezbyt często obserwowano nienasilone reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem produktu Humira. Po wprowadzeniu leku do obrotu, bardzo rzadko informowano o poważnych reakcjach alergicznych, w tym anafilaksji po podaniu produktu Humira. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej poważnej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie produktu Humira i rozpocząć właściwe leczenie.

Oślonka igły strzykawki zawiera kauczuk naturalny (lateks). Może on powodować ciężkie reakcje alergiczne u pacjentów wrażliwych na lateks.

### Działanie immunosupresyjne

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

### Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W kontrolowanej części badań klinicznych leków z grupy antagonistów TNF, zaobserwowano więcej przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka u pacjentów otrzymujących lek z grupy antagonistów TNF w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. Jednakże przypadki te występowały rzadko. Ponadto ryzyko wystąpienia chłoniaka jest większe u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałym wysoce aktywnym procesem zapalnym, co komplikuje ocenę ryzyka. Przy obecnym stanie wiedzy nie można wykluczyć możliwości ryzyka wystąpienia chłoniaków lub innych nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych produktem z grupy antagonistów TNF.

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub pacjentów kontynuujących leczenie, u których wystąpił nowotwór złośliwy podczas stosowania produktu Humira. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność rozważając zastosowanie produktu Humira u tych pacjentów (patrz punkt 4.8).

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

## Reakcje hematologiczne

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

## Szczepienia

Podobne reakcje przeciwciał na standardową 23-walentną szczepionkę przeciw pneumokokowemu zapaleniu płuc oraz triwalentną szczepionkę przeciw grypie zaobserwowano w badaniu przeprowadzonym u 226 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, których leczono adalimumabem lub placebo. Brak jest informacji odnośnie wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących produkt Humira. Pacjenci leczeni produktem Humira mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem szczepionek żywych.

## Zastoinowa niewydolność serca

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

## Zjawiska autoimmunizacyjne

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

## Równoczesne podawanie antagonisty TNF i anakinry

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

## Operacje chirurgiczne

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

### Niedrożność jelita cienkiego

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

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

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

#### **4.6 Ciąża i laktacja**

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania produktu Humira w czasie ciąży.

W badaniu toksyczności wieku rozwojowego prowadzonym na małpach nie wskazano toksycznego działania na matkę, embriotoksyczności lub działania teratogennego. Nie są dostępne przedkliniczne dane o toksyczności pourodzeniowej i wpływie adalimumabu na płodność (patrz punkt 5.3).

Ze względu na hamujące działanie na  $TNF_{\alpha}$ , adalimumab podawany w okresie ciąży mógłby wpływać na prawidłową odpowiedź immunologiczną u noworodka. Nie zaleca się podawania adalimumabu w okresie ciąży. Kobietom w wieku reprodukcyjnym zaleca się bezwzględnie stosowanie odpowiednich metod zapobiegania ciąży i ich kontynuowanie przez co najmniej pięć miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu Humira.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy adalimumab wydziela się do mleka kobiecego lub wchłania do ustroju po spożyciu.

Ponieważ jednak ludzkie immunoglobuliny są wydzielane do mleka matki, dlatego kobietom nie wolno karmić piersią przez co najmniej pięć miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu Humira.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem leku na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Badania kliniczne

Produkt Humira badano u 5293 pacjentów w kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych przez okres do 60 miesięcy. W badaniach tych uczestniczyli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów o krótkim i długim przebiegu choroby oraz pacjenci z łuszczykowym zapaleniem stawów, z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i chorobą Leśniowskiego-Crohna. Dane w Tabeli 1 pochodzą z kontrolowanych badań klinicznych (I–IX, CLASSIC I, GAIN i CHARM) (opisanych w punkcie 5.1), w których brało udział 3271 pacjentów otrzymujących produkt Humira oraz 1809 pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą w okresie prowadzenia badania kontrolowanego.

Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w badaniach I–IX, CLASSIC I, GAIN i CHARM prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem grup kontrolnych wynosił 5,7% dla pacjentów przyjmujących produkt Humira i 5,3% dla pacjentów z grup kontrolnych.

Zdarzenia niepożądane, wskazujące przynajmniej na możliwy związek przyczynowy ze stosowaniem adalimumabu w badaniach I–IX, CLASSIC I, GAIN i CHARM, zarówno objawy kliniczne jak i wyniki badań laboratoryjnych, uszeregowano wg układów narządowych i częstości występowania (bardzo często  $\geq 1/10$ , często  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ , niezbyt często  $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$  i rzadko  $< 1/1\ 000$ ) w Tabeli 1 poniżej. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 1**  
**Działania niepożądane w badaniach klinicznych**

<b>Układ narządowy</b>	<b>Częstość występowania</b>	<b>Reakcje niepożądane</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	zakażenia dolnych dróg oddechowych (w tym zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli), zakażenia wirusowe (w tym grypa, zakażenia wirusem opryszczki), drożdżyca, zakażenia bakteryjne (w tym zakażenia dróg moczowych), zakażenia górnych dróg oddechowych
	Niezbyt często	zakażenia oportunistyczne (w tym gruźlica, histoplazmoza), posocznica, ropień, zakażenia stawów, zakażenia ran, zakażenia skóry (w tym zapalenie tkanki łącznej i liszajec), grzybice powierzchniowe (w tym skóry, paznokci i stóp)
	Rzadko	martwicze zapalenie powięzi, wirusowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie uchyłka
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Niezbyt często	brodawczak skóry
	Rzadko	chłoniak, guzy narządów mięszzowych (w tym piersi, jajnika, jądra), rak płaskokomórkowy skóry
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	limfopenia
	Niezbyt często	neutropenia (w tym agranulocytoza), leukopenia, zmniejszenie liczby płytek krwi, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, leukocytoza
	Rzadko	niedokrwistość aplastyczna, małopłytkowość samoistna
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	toczeń rumieniowaty układowy, obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość na leki, alergia sezonowa



	Rzadko	choroba posurowicza
Zaburzenia endokrynologiczne	Rzadko	zaburzenia gruczołu tarczowego (w tym wole)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	hipokaliemia, zwiększenie stężenia lipidów, zaburzenia łaknienia (w tym anoreksja), zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi
	Rzadko	hiperkalcemia
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	zaburzenia nastroju, niepokój (w tym nerwowość i pobudzenie)
Zaburzenia układu nerwowego	Często	zawroty głowy (w tym ośrodkowe zawroty głowy), bóle głowy, neurologiczne zaburzenia czucia (w tym parestezje)
	Niezbyt często	omdlenia, migrena, drżenia mięśniowe, zaburzenia snu
	Rzadko	stwardnienie rozsiane
Zaburzenia oka	Często	zakażenie, podrażnienie lub zapalenie oka
	Niezbyt często	zaburzenia widzenia, zaburzenia czucia ocznego
	Rzadko	zapalenie całej gałki ocznej, zapalenie tęczówki, jaskra
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	szumy uszne, dolegliwości uszne (w tym ból i obrzęk)
	Rzadko	utrata słuchu
Zaburzenia serca	Niezbyt często	niemiarowość, tachykardia, kołatanie
	Rzadko	zatrzymanie akcji serca, niewydolność tętnicy wieńcowej, dławica piersiowa, wysięk osierdziowy
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca, krwihak
	Rzadko	zwężenie naczyń, zwężenie aorty, zakrzepowe zapalenie żył, tętniak aorty
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	kaszel, ból jamy nosowo-gardłowej
	Niezbyt często	astma, duszność, dysfonia, przekrwienie nosa
	Rzadko	obrzęk płuc, obrzęk gardła, wysięk opłucnowy, zapalenie opłucnej

Zaburzenia żołądka i jelit	Często	biegunka, bóle brzucha, zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej, nudności
	Niezbyt często	krwotok z odbytnicy, zapalenie żołądka, wymioty, niestrawność, wzdęcie brzucha, zaparcia
	Rzadko	zapalenie trzustki, zwężenie jelitowe, zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit, zapalenie przełyku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
	Rzadko	martwica wątroby, zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	wysypka, zapalenie skóry i wyprysk, świąd, wypadanie włosów
	Niezbyt często	pokrzywka, łuszczyca, wybroczyny i zwiększenie występowania krwiałków podskórnych, plamica
	Rzadko	rumień wielopostaciowy, zapalenie tkanki podskórnej
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	bóle mięśniowo-szkieletowe
	Rzadko	rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	krwiomocz, zaburzenia czynności nerek, objawy ze strony pęcherza moczowego i cewki moczowej
	Rzadko	białkomocz, bóle nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	zaburzenia cyklu miesięczkowego i nieprawidłowe krwawienia z macicy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, zaczerwienienie lub świąd)
	Często	gorączka, zmęczenie (w tym astenia i złe samopoczucie)
	Niezbyt często	bóle w klatce piersiowej, obrzęki, objawy grypopodobne
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi, wydłużenie czasu kaolinowo-kefalinowego, obecność autoprzeciwciał
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	przypadkowe zranienia, zaburzenia gojenia

## Odczyn w miejscu wstrzyknięcia

W dwunastu kontrolowanych badaniach klinicznych, u 16% pacjentów leczonych produktem Humira wystąpiły odczyny w miejscu wstrzyknięcia (rumień i (lub) świąd, krwotok, ból lub obrzęk) w porównaniu do 10% pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą. Na ogół odczyny w miejscu wstrzyknięcia nie wymagały zaprzestania stosowania leku.

## Zakażenia

W dwunastu kontrolowanych badaniach klinicznych, współczynnik zakażeń wynosił 1,49 na pacjentorok u pacjentów leczonych produktem Humira oraz 1,42 na pacjentorok u pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą. Były to przede wszystkim zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli i zakażenia dróg moczowych. Większość pacjentów kontynuowała stosowanie produktu Humira po ustąpieniu zakażenia.

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

W kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych produktu Humira, zgłaszano ciężkie zakażenia (w tym zakażenia prowadzące do zgonu, które występowały rzadko) łącznie z doniesieniami o gruźlicy (w tym gruźlicy prosówkowej i pozapłucnej) oraz o inwazyjnych zakażeniach oportunistycznych (np. rozsiana histoplazmoza, zapalenie płuc spowodowane przez *Pneumocystis carinii*, aspergiloza i listerioza). Większość przypadków gruźlicy pojawiło się podczas pierwszych ośmiu miesięcy leczenia i może być wyrazem zaostrzenia utajonego procesu chorobowego.

## Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W czasie kontrolowanych badań w ramach dziesięciu badań klinicznych produktu Humira trwających co najmniej 12 tygodni (I-IX i CHARM) u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa lub chorobą Leśniowskiego-Crohna, obserwowany współczynnik występowania (95% przedział ufności) nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i rak skóry nie będący czerniakiem, wynosił 5,7 (3,3, 10,1) na 1000 pacjento-lat u 2887 pacjentów leczonych produktem Humira w porównaniu do współczynnika 4,1 (1,5, 10,9) na 1000 pacjento-lat u 1570 pacjentów z grup kontrolnych (mediana czasu trwania leczenia wynosiła 5,7 miesięcy u pacjentów leczonych produktem Humira oraz 5,5 miesięcy u pacjentów z grup kontrolnych). Współczynnik występowania (95% przedział ufności) raków skóry, nie będących czerniakiem, wynosił 7,6 (4,7, 12,4) na 1000 pacjento-lat u pacjentów leczonych produktem Humira oraz 2,0 (0,5, 8,2) na 1000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych. Z tych raków skóry, współczynniki występowania (95% przedział ufności) raków płaskokomórkowych wynosiły 2,4 (1,0, 5,7) na 1000 pacjento-lat u pacjentów leczonych produktem Humira i 0 na 1000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych. Współczynnik występowania (95% przedział ufności) chłoniaków wynosił 1,0 (0,2, 3,8) na 1000 pacjento-lat u pacjentów leczonych produktem Humira oraz 1,0 (0,1, 7,3) na 1000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych.

Gdy rozpatrywano łącznie części dziesięciu badań klinicznych (I-IX i CHARM), w których uczestniczyły grupy kontrolne oraz trwające obecnie badania otwarte stanowiące ich przedłużenie, o medianie czasu trwania wynoszącej około 2 lat, obejmujące 4843 pacjentów i ponad 13000 pacjento-lat terapii, obserwowany współczynnik występowania nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i raki skóry nie będące czerniakiem, wynosi około 13,6 na 1000 pacjento-lat. Obserwowany współczynnik występowania raków skóry nie będących czerniakiem wynosi około 9,0 na 1000 pacjento-lat, a zaobserwowany współczynnik występowania chłoniaków – około 1,2 na 1000 pacjento-lat.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu, od stycznia 2003, głównie u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, zgłaszany współczynnik występowania nowotworów złośliwych, innych niż

chłoniaki i raki skóry nie będące czerniakami, wynosi około 1,7 na 1000 pacjento-lat. Zgłaszane współczynniki występowania raków skóry nie będących czerniakami i chłoniaków wynoszą odpowiednio około 0,2 i 0,4 na 1000 pacjento-lat (patrz punkt 4.4).

#### Autoprzeciwciała

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

#### Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

*Badania kliniczne w reumatoidalnym zapaleniu stawów.* W kontrolowanych badaniach klinicznych reumatoidalnego zapalenia stawów (badania I-IV) zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) było podobne u pacjentów otrzymujących adalimumab lub placebo. U pacjentów z wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (czas trwania choroby mniej niż 3 lata) (badanie V), zwiększenie aktywności AlAT występowało częściej w ramieniu, w którym stosowano leczenie skojarzone (Humira/metotreksat) w porównaniu do ramienia, w którym stosowano metotreksat w monoterapii lub do ramienia, w którym stosowano produkt Humira w monoterapii.

*Badania kliniczne w łuszczykowym zapaleniu stawów.* Zwiększenie aktywności AlAT u pacjentów z łuszczykowym zapaleniem stawów (badania VI-VII) występowało częściej niż u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, uczestniczących w badaniach klinicznych.

We wszystkich badaniach (I-VII) u pacjentów ze zwiększoną aktywnością AlAT nie obserwowano żadnych objawów i w większości przypadków zwiększenie aktywności było przejściowe i powracało do normy w czasie dalszego leczenia.

*Badania kliniczne w chorobie Leśniowskiego-Crohna.* W kontrolowanych badaniach klinicznych zwiększenie aktywności AlAT było podobne u pacjentów otrzymujących adalimumab lub placebo.

#### Dodatkowe reakcje niepożądane po wprowadzeniu produktu do obrotu lub w badaniach klinicznych fazy IV

W Tabeli 2 przedstawiono dodatkowe reakcje niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu lub w badaniach klinicznych fazy IV.

**Tabela 2**  
**Działania niepożądane po wprowadzeniu do obrotu i w badaniach klinicznych fazy IV**

<b>Układ narządowy</b>	<b>Reakcja niepożądana</b>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	reaktywacja zapalenia wątroby typu B
Zaburzenia układu nerwowego	zaburzenia demielinizacyjne (np. zapalenie nerwu wzrokowego)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	choroba śródmiąższowa płuc, w tym zwłóknienie płuc
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	zapalenie naczyń skóry

Zaburzenia układu immunologicznego	reakcja anafilaktyczna
------------------------------------	------------------------

#### 4.9 Przedawkowanie

W czasie badań klinicznych nie stwierdzono toksyczności wymagającej zmniejszenia dawki. Najwyższy oceniany poziom dawkowania to wielokrotna dawka dożylna 10 mg/kg mc.

### 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

#### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA17

##### Mechanizm działania

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

Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1, wartość  $IC_{50}$  wynosi  $1-2 \times 10^{-10}$  M).

##### Działanie farmakodynamiczne

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

Szybkie zmniejszenie aktywności białka C-reaktywnego obserwowano również u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

##### Badania kliniczne

###### Reumatoidalne zapalenie stawów

W badaniach klinicznych produkt Humira oceniono u ponad 3000 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Niektórych pacjentów leczono przez okres do 60 miesięcy. Skuteczność i bezpieczeństwo produktu Humira w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów oceniono w pięciu randomizowanych badaniach, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem grup kontrolnych.

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

W badaniu II oceniono 544 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu. Pacjenci byli w wieku  $\geq 18$  lat i w przeszłości byli bez powodzenia leczeni przynajmniej jednym lekiem przeciwreumatycznym zmniejszającym nasilenie choroby. Podawano im produkt Humira w dawce 20 lub 40 mg we wstrzyknięciu podskórnym co drugi tydzień i placebo w pozostałych tygodniach lub produkt Humira co tydzień przez 26 tygodni. Grupie nie otrzymującej leku podawano co tydzień placebo przez ten sam okres. Nie wolno było przyjmować innych leków przeciwreumatycznych zmniejszających nasilenie choroby.

W badaniu III oceniono 619 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu. Pacjenci byli w wieku  $\geq 18$  lat, skuteczność metotreksatu w dawce od 12,5 do 25 mg (10 mg, gdy nie tolerowali metotreksatu) raz w tygodniu była niedostateczna i dawka metotreksatu utrzymywana była na stałym poziomie 12,5 do 25 mg raz w tygodniu. W badaniu uczestniczyły trzy grupy. Pierwsza otrzymywała wstrzyknięcia placebo co tydzień przez 52 tygodnie. Druga otrzymywała 20 mg produktu Humira co tydzień przez 52 tygodnie. Trzecia grupa otrzymywała 40 mg produktu Humira co drugi tydzień oraz wstrzyknięcia placebo w pozostałych tygodniach. Następnie pacjenci byli włączeni do badania prowadzonego metodą otwartej próby, w którym kontynuowano podawanie produktu Humira 40 mg co drugi tydzień przez okres do 60 miesięcy.

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

W badaniu V oceniono 799 dorosłych pacjentów z czynnym wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (średni czas trwania choroby mniej niż 9 miesięcy) o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, którym nie podawano wcześniej metotreksatu. Przez 104 tygodnie w badaniu oceniono skuteczność skojarzonego leczenia produktem Humira 40 mg co drugi tydzień i metotreksatem, produktem Humira 40 mg co drugi tydzień w monoterapii oraz metotreksatem w monoterapii, w zmniejszaniu nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz szybkości postępu uszkodzenia stawów w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów.

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

#### Odpowiedź w skali ACR

Odsetek pacjentów leczonych produktem Humira, którzy uzyskali odpowiedzi 20, 50 i 70 w skali ACR był podobny w badaniach I, II i III. Wyniki uzyskane po podawaniu dawki 40 mg co drugi tydzień przedstawiono w Tabeli 3.

**Tabela 3: Odpowiedzi w skali ACR w badaniach z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo (odsetek pacjentów)**

Odpowiedź	Badanie I <sup>a**</sup>	Badanie II <sup>a**</sup>	Badanie III <sup>a**</sup>
-----------	--------------------------	---------------------------	----------------------------

	Placebo/ MTX <sup>c</sup> n=60	Humira <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup> n=63	Placebo n=110	Humira <sup>b</sup> n=113	Placebo/MTX <sup>c</sup> n=200	Humira <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup> n=207
ACR 20						
6 miesięcy	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 miesięcy	NA	NA	NA	NA	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 miesięcy	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 miesięcy	NA	NA	NA	NA	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 miesięcy	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 miesięcy	NA	NA	NA	NA	4,5%	23,2%

<sup>a</sup> Badanie I w 24. tygodniu, badanie II w 26. tygodniu, badanie III w 24. i 52. tygodniu

<sup>b</sup> 40 mg produktu Humira podawane co drugi tydzień

<sup>c</sup> MTX = metotreksat

NA = nie dotyczy

\*\*p < 0,01, Humira w porównaniu z placebo

W badaniach I-IV wszystkie składniki kryteriów odpowiedzi w skali ACR (liczba bolesnych i opuchniętych stawów, ocena aktywności choroby i dolegliwości bólowych przez lekarza i przez pacjenta, współczynnik niepełnosprawności (HAQ) oraz wartości CRP (mg/100 ml)) poprawiły się w tygodniu 24. lub 26. w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. W badaniu III poprawa utrzymywała się do 52. tygodnia włącznie. Ponadto, wskaźnik odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR utrzymywał się u większości pacjentów obserwowanych do 104. tygodnia uczestnictwa w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby. 114 z 207 pacjentów kontynuowało leczenie produktem Humira 40 mg co drugi tydzień przez 60 miesięcy. Spośród nich u 86, 72 i 41 pacjentów odpowiedź w skali ACR wynosiła odpowiednio 20/50/70 w 60. miesiącu.

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

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

W badaniu V z udziałem pacjentów z wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którym nie podawano wcześniej metotreksatu, leczenie skojarzone produktem Humira i metotreksatem doprowadziło w 52. tygodniu do szybszej i istotnie większej odpowiedzi na leczenie w skali ACR niż metotreksat stosowany w monoterapii i produkt Humira w monoterapii. Odpowiedzi te utrzymywały się w 104. tygodniu (patrz Tabela 4).

**Tabela 4: Odpowiedzi w skali ACR w badaniu V  
(odsetek pacjentów)**

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

p<sup>a</sup> - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia metotreksatem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego produktem Humira i metotreksatem.

p<sup>b</sup> - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia produktem Humira w monoterapii oraz leczenia skojarzonego produktem Humira i metotreksatem.

p<sup>c</sup> - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia produktem Humira w monoterapii oraz leczenia metotreksatem w monoterapii.

W 52. tygodniu, 42,9% pacjentów, którzy otrzymywali leczenie skojarzone produktem Humira i metotreksatem, osiągnęło stan remisji klinicznej (DAS28 < 2,6) w porównaniu do 20,6% pacjentów, którzy otrzymywali metotreksat w monoterapii i 23,4% pacjentów, którzy otrzymywali produkt Humira w monoterapii. Leczenie skojarzone produktem Humira i metotreksatem przewyższało pod względem klinicznym i statystycznym stosowanie metotreksatu (p < 0,001) i produktu Humira w monoterapii (p < 0,001), jeśli idzie o osiągnięcie małego nasilenia choroby u pacjentów z niedawno rozpoznany umiarkowanym i ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów. Odpowiedź na obydwa rodzaje monoterapii była podobna (p = 0,447).

### Odpowiedź radiologiczna

W badaniu III, w którym średni czas trwania reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów leczonych produktem Humira wynosił około 11 lat, strukturalne uszkodzenie stawów oceniano radiologicznie i opisywano jako zmianę w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharp i jej składnikach, skali oceny nadżerek oraz skali oceny zwężenia szpar stawowych. Po 6 i 12 miesiącach pacjenci leczeni produktem Humira i metotreksatem wykazywali w badaniu radiologicznym statystycznie znamienne mniejszy postęp zmian niż pacjenci otrzymujący wyłącznie metotreksat (patrz Tabela 5). Dane uzyskane w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby wskazują, że zmniejszenie szybkości postępowania uszkodzenia strukturalnego utrzymywało się przez okres 60 miesięcy w tej podgrupie pacjentów. 113/207 pacjentów pierwotnie leczonych produktem Humira 40 mg co drugi tydzień oceniano radiologicznie po 5 latach. Spośród tych pacjentów 66 nie wykazało postępów uszkodzenia strukturalnego, co definiowano jako zmianę w całkowitej skali Sharp – TSS (ang. Total Sharp Score) wynoszącą zero lub mniej.

**Tabela 5: Średnie zmiany w badaniu radiologicznym w okresie 12 miesięcy w badaniu III**

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

<sup>a</sup> MTX = metotreksat

<sup>b</sup> 95% przedziały ufności dla różnic w zmianie punktacji między metotreksatem i produktem Humira

<sup>c</sup> na podstawie analizy rang

<sup>d</sup> ZSS – zwężenie szpar stawowych

W badaniu V, strukturalne uszkodzenie stawów oceniano radiologicznie i opisywano jako zmianę w modyfikowanej całkowitej skali Sharp (patrz Tabela 6).

**Tabela 6: Średnie zmiany w badaniu radiologicznym w 52. tygodniu w badaniu V**

	MTX n=257 (95% przedział ufności)	Humira n=274 (95% przedział ufności)	Humira/MTX n=268 (95% przedział ufności)	Wartość p <sup>a</sup>	Wartość p <sup>b</sup>	Wartość p <sup>c</sup>
Całkowita skala Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Skala	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001



oceny nadżerek						
Skala oceny ZSS	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

p<sup>a</sup> - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia metotreksatem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego produktem Humira i metotreksatem.

p<sup>b</sup> - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia produktem Humira w monoterapii oraz leczenia skojarzonego produktem Humira i metotreksatem.

p<sup>c</sup> - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia produktem Humira w monoterapii oraz leczenia metotreksatem w monoterapii.

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

#### Jakość życia i sprawność fizyczna

Związaną ze stanem zdrowia jakością życia i sprawność fizyczną oceniano przy pomocy wskaźnika niepełnosprawności „Kwestionariusza oceny stanu zdrowia” (ang. HAQ) w czterech oryginalnych odpowiednio i prawidłowo kontrolowanych badaniach klinicznych i stanowiło to określony wcześniej główny punkt końcowy w 52. tygodniu badania III. Wszystkie dawki/schematy dawkowania produktu Humira w wymienionych czterech badaniach doprowadziły w 6. miesiącu do istotnej statystycznie większej poprawy wyjściowego wskaźnika niepełnosprawności HAQ w porównaniu do placebo, a w badaniu III to samo zaobserwowano w 52. tygodniu. Punktacja „Skróconego formularza oceny stanu zdrowia” (SF 36) dla wszystkich dawek/schematów dawkowania produktu Humira w wymienionych czterech badaniach potwierdza te wyniki. Uzyskano statystycznie istotną „Punktację zbiorczą badania fizykalnego” (PCS) oraz statystycznie istotną punktację dotyczącą dolegliwości bólowych i witalności dla dawki 40 mg co drugi tydzień. Stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie męczliwości mierzonej w punktacji oceny czynnościowej leczenia chorób przewlekłych (FACIT) we wszystkich trzech badaniach, w których to oceniano (badania I, III i IV).

W badaniu III, prowadzonym metodą otwartej próby, związana z leczeniem poprawa stanu czynnościowego utrzymywała się do 260. tygodnia włącznie (60 miesięcy). Poprawę jakości życia mierzono do 156. tygodnia (36 miesięcy) i w okresie tym stwierdzono utrzymywanie się poprawy.

W badaniu V, poprawa wskaźnika niepełnosprawności HAQ oraz składowa badania fizykalnego punktacji SF 36 wykazały w 52. tygodniu większą poprawę ( $p < 0,001$ ) w przypadku leczenia skojarzonego produktem Humira i metotreksatem niż w przypadku stosowania metotreksatu w monoterapii i produktu Humira w monoterapii. Poprawa ta utrzymywała się do 104. tygodnia włącznie.

#### Łuszczycowe zapalenie stawów

U pacjentów z czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, badano stosowanie produktu Humira 40 mg co drugi tydzień w dwóch badaniach klinicznych z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo - badanie VI i VII. W badaniu VI, trwającym 24 tygodnie leczeniu poddano 313 dorosłych pacjentów, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne. Około 50% tych pacjentów przyjmowało metotreksat. W badaniu VII, trwającym 12 tygodni, leczeniu poddano 100 pacjentów, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leki przeciwreumatyczne zmniejszające nasilenie choroby.

Dowody potwierdzające skuteczność produktu Humira u pacjentów z artropatią łuszczycową przypominającą zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa są niewystarczające ze względu na małą liczbę badanych pacjentów (patrz Tabela 7).

**Tabela 7: Odpowiedź w skali ACR w badaniach luszczycowego zapalenia stawów z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo (odsetek pacjentów)**

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

\*\*\* -  $p < 0,001$  dla wszystkich porównań między produktem Humira i placebo

\* -  $p < 0,05$  dla wszystkich porównań między produktem Humira i placebo

N/A - nie dotyczy

W badaniu VI odpowiedzi w skali ACR były podobne w przypadku równoczesnego leczenia metotreksatem i bez takiego leczenia. W 24. tygodniu, pacjenci leczeni produktem Humira wykazali poprawę sprawności fizycznej ocenianej przy pomocy HAQ i „Skróconego formularza oceny stanu zdrowia” (SF 36) w stosunku do stanu wyjściowego.

#### Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

W dwóch randomizowanych, trwających 24 tygodnie, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą oceniano produkt Humira 40 mg podawany co drugi tydzień u 393 pacjentów z czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (przed przystąpieniem do badania średnia punktowa ocena aktywności choroby [wskaźnik aktywności zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa Bath (BASDAI)] wynosiła 6,3 we wszystkich grupach), u których odpowiedź na stosowane tradycyjnie leczenie była niezadowolająca. 79 (20,1%) pacjentów leczono równocześnie łagodzącymi chorobę lekami przeciwreumatycznymi, a 37 (9,4%) pacjentów – glikokortykosteroidami. Po okresie próby ślepej nastąpiła faza otwarta, w której pacjenci otrzymywali produkt Humira 40 mg podskórnie co drugi tydzień przez dodatkowy okres do 28 tygodni. Uczestnicy badania (n = 215, 54,7%), u których nie uzyskano odpowiedzi 20 w skali ASAS w 12. lub 16. lub 20. tygodniu otrzymywali w rozpoczętej wcześniej próbie otwartej adalimumab 40 mg podskórnie co drugi tydzień, a następnie traktowano ich jako nie odpowiadających na leczenie w analizach statystycznych podwójnie ślepej próby.

W większym badaniu (VIII) z udziałem 315 pacjentów, wyniki wykazały statystycznie istotną poprawę objawów przedmiotowych i podmiotowych zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u pacjentów leczonych produktem Humira w porównaniu do placebo. Istotną poprawę obserwowano po raz pierwszy w drugim tygodniu i utrzymywała się ona przez 24 tygodnie (Tabela 8).

**Tabela 8: Odpowiedzi skuteczności w badaniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa kontrolowanym placebo – badanie VIII  
Zmniejszenie nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych**

Odpowiedź	Placebo n=107	Humira n=208
ASAS <sup>a</sup> 20		
2. tydzień	16%	42%***
12. tydzień	21%	58%***
24. tydzień	19%	51%***
ASAS 50		

2. tydzień	3%	16%***
12. tydzień	10%	38%***
24. tydzień	11%	35%***
ASAS 70		
2. tydzień	0%	7%**
12. tydzień	5%	23%***
24. tydzień	8%	24%***
BASDAI <sup>b</sup> 50		
2. tydzień	4%	20%***
12. tydzień	16%	45%***
24. tydzień	15%	42%***

\*\*\*, \*\* Statystycznie istotne, gdy  $p < 0,001$ ,  $< 0,01$  dla wszystkich porównań między produktem Humira a placebo w 2., 12. i 24. tygodniu.

<sup>a</sup> Oceny w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa

<sup>b</sup> Wskaźnik aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa Bath

Pacjenci leczeni produktem Humira wykazywali istotnie większą poprawę w 12. tygodniu, która utrzymywała się do 24. tygodnia włącznie, mierzoną zarówno SF36, jak i kwestionariuszem jakości życia w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ASQoL).

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

#### Choroba Leśniowskiego-Crohna

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Humira oceniano u ponad 1400 pacjentów z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna o umiarkowanie nasilonym i ciężkim przebiegu [„Wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna” (ang. CDAI)  $\geq 220$  i  $\leq 450$ ] w randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych metodą podwójnie ślepej próby. 478 pacjentów włączonych do badania (32%) określono jako mających ciężką postać choroby (CDAI  $> 300$  oraz jednoczesne stosowanie kortykosteroidu i (lub) leków immunosupresyjnych), co odpowiada populacji określonej we wskazaniu (patrz punkt 4.1). Dozwolone było jednoczesne stosowanie stałych dawek aminosalicylanów, kortykosteroidów i (lub) leków immunomodulujących i 79% pacjentów kontynuowało przyjmowanie co najmniej jednego z tych leków.

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

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

Współczynniki remisji i odpowiedzi na leczenie w badaniach CLASSIC I i GAIN przedstawiono w Tabeli 9.

**Tabela 9: Indukcja remisji klinicznej i odpowiedzi na leczenie  
(odsetek pacjentów)**

	CLASSIC I: Pacjenci nie leczeni wcześniej infliksymabem			GAIN: Pacjenci leczeni wcześniej infliksymabem	
	Placebo N=74	Humira 80/40 mg N=75	Humira 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Humira 160/80 mg N=159
4. tydzień					
Remisja kliniczna	12%	24%	36%*	7%	21%*
Odpowiedź kliniczna (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

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

\* p < 0,001

\*\* p < 0,01

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

W badaniu CHARM, w 4. tygodniu odpowiedź kliniczna wystąpiła u 58% (499/854) pacjentów, których oceniono w analizie pierwotnej. Spośród pacjentów wykazujących odpowiedź kliniczną w 4. tygodniu u 48% zastosowano wcześniej inne leczenie antagonistą TNF. Współczynniki utrzymywania się remisji i odpowiedzi na leczenie przedstawiono w Tabeli 10. Wyniki remisji klinicznej utrzymywały się na względnie stałym poziomie niezależnie od uprzednio zastosowanego leku z grupy antagonistów TNF.

**Tabela 10: Utrzymywanie się remisji klinicznej i odpowiedzi na leczenie  
(odsetek pacjentów)**

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

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

\*\* p < 0,02 dla produktu Humira w porównaniu do placebo, porównanie parami odsetków

<sup>a</sup> Spośród pacjentów przyjmujących początkowo kortykosteroidy.

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

## Jakość życia

W badaniach CLASSIC I i GAIN, statystycznie istotną poprawę całkowitej punktacji w swoim dla choroby kwestionariuszu (ang. IBDQ) osiągnięto w 4. tygodniu u pacjentów losowo przydzielonych do grup otrzymujących produkt Humira w dawkach 80/40 mg i 160/80 mg w porównaniu do placebo. Poprawę obserwowano, w 26. i 56. tygodniu w badaniu CHARM oraz w grupach leczonych adalimumabem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo.

## Immunogenność

Tworzenie przeciwciał przeciw adalimumabowi jest związane ze zwiększeniem klirensu i zmniejszeniem skuteczności adalimumabu. Nie stwierdzono wyraźnej korelacji między obecnością przeciwciał przeciw adalimumabowi i zdarzeniami niepożądanymi.

Pacjentów w badaniach I, II i III poddawano w okresie od 6. do 12. miesiąca wielokrotnym badaniom na obecność przeciwciał przeciw adalimumabowi. W tych badaniach, służących rejestracji leku, przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 58/1053 (5,5%) pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu do 2/370 (0,5%) otrzymujących placebo. U pacjentów nie otrzymujących równocześnie metotreksatu współczynnik częstości występowania wynosił 12,4% w porównaniu do 0,6%, gdy adalimumab był stosowany jako dodatek do metotreksatu.

U pacjentów z łuszczykowym zapaleniem stawów przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 38 z 376 pacjentów (10%) leczonych adalimumabem. U pacjentów nie stosujących jednocześnie metotreksatu współczynnik częstości występowania wynosił 13,5% (24/178 pacjentów) w porównaniu do 7% (14 z 198 pacjentów) kiedy adalimumab dodano do leczenia metotreksatem.

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

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

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

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

Po podaniu podskórnym 40 mg produktu Humira co drugi tydzień u pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarym wynosiło około 5 µg/ml (gdy nie podawano równocześnie metotreksatu) oraz 8 do 9 µg/ml (gdy podawano równocześnie metotreksat). Po podawaniu podskórnym dawki 20, 40 i 80 mg co drugi tydzień i co tydzień minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarym wzrastało w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki.

U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, w okresie indukcji, to znaczy po podaniu dawki nasycającej wynoszącej 80 mg produktu Humira w tygodniu 0, następnie 40 mg produktu Humira w 2. tygodniu, minimalne stężenia adalimumabu w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki wynosiły około 5,5 µg/ml. W okresie indukcji po podaniu dawki nasycającej wynoszącej 160 mg produktu Humira w tygodniu 0, następnie 80 mg produktu Humira w 2. tygodniu, minimalne stężenia adalimumabu w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki wynosiły około 12 µg/ml. Średnie minimalne stężenia w stanie stacjonarnym wynoszące około 7 µg/ml obserwowano u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, którzy otrzymywali dawkę podtrzymującą wynoszącą 40 mg produktu Humira co drugi tydzień.

Analizy farmakokinetyczne populacji uwzględniające dane od ponad 1300 pacjentów chorych na RZS ujawniły tendencję do zwiększania się pozornego klirensu wraz ze zwiększeniem masy ciała. Po uwzględnieniu różnic w masie ciała, wydaje się, że płeć i wiek mają minimalny wpływ na klirens adalimumabu. Zaobserwowano, że stężenie wolnego adalimumabu w surowicy (nie związanego z przeciwciałami przeciw adalimumabowi, AAA) było niższe u pacjentów, u których można było zmierzyć stężenie AAA. Nie badano stosowania produktu Humira u dzieci oraz u pacjentów z niewydolnością czynności wątroby lub nerek.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol  
Kwas cytrynowy jednowodny  
Sodu cytrynian  
Sodu diwodorofosforan dwuwodny  
Disodu fosforan dwuwodny  
Sodu chlorek  
Polisorbat 80  
Sodu wodorotlenek  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

### **6.3 Okres trwałości**

18 miesięcy

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Przechowywać strzykawkę w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym. Nie zamrażać.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce do jednorazowego użytku (szklana typu I) do stosowania przez pacjenta.

Opakowania zawierają:

- 1 ampułko-strzykawkę (0,8 ml jałowego roztworu) i 1 gazik nasączony alkoholem wszystko w blistrze.
- 2 ampułko-strzykawki (0,8 ml jałowego roztworu), każda z 1 gazikiem nasączonym alkoholem, wszystko w blistrze.
- 4 ampułko-strzykawki (0,8 ml jałowego roztworu), każda z 1 gazikiem nasączonym alkoholem, wszystko w blistrze.
- 6 ampułko-strzykawek (0,8 ml jałowego roztworu), każda z 1 gazikiem nasączonym alkoholem, wszystko w blistrze.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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

## **7. PODMIOT OPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Abbott Laboratories Ltd.  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Wielka Brytania

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/03/256/002  
EU/1/03/256/003  
EU/1/03/256/004  
EU/1/03/256/005

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

8 września 2003

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

{MM/RRRR}

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z igłą w osłonie zabezpieczającej

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka 0,8 ml (dawka pojedyncza) zawiera 40 mg adalimumabu.

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z igłą w osłonie zabezpieczającej

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

#### Reumatoidalne zapalenie stawów

Humira w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazana w:

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

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

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

#### Łuszczycowe zapalenie stawów

Humira jest wskazana w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki przeciwreumatyczne, zmniejszające nasilenie choroby, okazała się niewystarczająca.

#### Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Produkt Humira jest wskazany w leczeniu dorosłych z ciężkim czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, gdy odpowiedź na stosowane tradycyjnie leczenie jest niezadowolająca.

#### Choroba Leśniowskiego-Crohna

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



przeciwwskazane ze względów medycznych. W celu indukcji leczenia produkt Humira należy podawać w skojarzeniu z kortykosteroidami. Produkt Humira można podawać w monoterapii, jeśli kortykosteroidy są źle tolerowane lub gdy dalsze leczenie kortykosteroidami jest niewskazane (patrz punkt 4.2).

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie produktem Humira powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści posiadający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszcycowego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa lub choroby Leśniowskiego-Crohna. Pacjenci leczeni produktem Humira powinni otrzymać specjalną kartę informującą o możliwych zagrożeniach.

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

W czasie leczenia produktem Humira należy zoptymalizować stosowanie innego leczenia skojarzonego (np. kortykosteroidami i (lub) lekami immunomodulującymi).

### Dorośli

#### Reumatoidalne zapalenie stawów

Zalecana dawka produktu Humira dla dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym. W czasie leczenia produktem Humira należy kontynuować podawanie metotreksatu.

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

W przypadku monoterapii u niektórych pacjentów, u których wystąpi zmniejszenie odpowiedzi na leczenie, może być korzystne zwiększenie intensywności dawkowania adalimumabu do 40 mg raz w tygodniu.

#### Łuszcycowe zapalenie stawów i zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zalecana dawka produktu Humira dla pacjentów z łuszcycowym zapaleniem stawów i z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym.

Dostępne dane wskazują, że we wszystkich powyższych wskazaniach odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy bardzo dokładnie rozważyć, czy kontynuacja leczenia wskazana jest u pacjenta, który nie zareagował na leczenie w tym okresie.

#### Choroba Leśniowskiego-Crohna

Zalecany schemat dawkowania produktu Humira w okresie indukcji u dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna o ciężkim przebiegu to dawka 80 mg w tygodniu 0, a następnie 40 mg w 2. tygodniu. Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, można zastosować następujący schemat dawkowania: 160 mg w tygodniu 0 (dawkę można podawać jako cztery wstrzyknięcia w ciągu jednej doby lub jako dwa wstrzyknięcia na dobę przez dwa kolejne dni) i 80 mg w 2. tygodniu. Należy jednak zdawać sobie sprawę, że ryzyko zdarzeń niepożądanych jest większe podczas indukcji.

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

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

U pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie odpowiedzi na leczenie może być korzystne zwiększenie intensywności dawkowania do 40 mg produktu Humira co tydzień.

U pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na leczenie do 4. tygodnia może być korzystne kontynuowanie leczenia podtrzymującego do 12. tygodnia włącznie. U pacjenta nieodpowiadającego na leczenie w tym okresie czasu należy ponownie dokładnie rozważyć kontynuowanie leczenia.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagana zmiana dawkowania.

#### Dzieci i młodzież

Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania u dzieci.

#### Niewydolność nerek i (lub) wątroby

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

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

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

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

#### Zakażenia

Pacjentów należy poddawać dokładnym badaniom kontrolnym w celu wykluczenia ewentualnych zakażeń, w tym gruźlicy przed, podczas i po leczeniu produktem Humira. Eliminacja adalimumabu z ustroju może trwać nawet 5 miesięcy i w tym okresie należy kontynuować badania kontrolne.

Leczenia produktem Humira nie wolno rozpoczynać u pacjentów z czynnym zakażeniem, w tym z przewlekłymi lub miejscowymi zakażeniami, do czasu opanowania zakażenia.

Pacjentów, u których w czasie leczenia produktem Humira wystąpi nowe zakażenie należy poddać dokładnym badaniom kontrolnym. Jeśli u pacjenta wystąpi nowe poważne zakażenie, podawanie produktu Humira należy wstrzymać do czasu opanowania zakażenia. Lekarze powinni zachować ostrożność rozważając użycie produktu Humira u pacjentów z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub ze schorzeniami, które mogą zwiększać skłonność do zakażeń, w tym zastosowanie w skojarzeniu leków immunosupresyjnych.

Podczas stosowania produktu Humira informowano o poważnych zakażeniach, posocznicy, gruźlicy i innych zakażeniach oportunistycznych łącznie ze zgonami.

### Poważne zakażenia

W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko występowania poważnych zakażeń u pacjentów otrzymujących produkt Humira, a doniesienia po wprowadzeniu produktu do obrotu potwierdzają te obserwacje. Szczególnie istotne są takie zakażenia, jak zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, infekcyjne zapalenie stawów oraz posocznica.

### Gruźlica

Istnieją doniesienia o gruźlicy u pacjentów otrzymujących produkt Humira. Należy podkreślić, że w większości tych doniesień informowano o gruźlicy pozapłucnej, tzw. rozsianej.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira wszystkich pacjentów należy poddać badaniom w celu wykluczenia zarówno czynnego jak i nieczynnego (utajonego) zakażenia gruźlicą. Ocena powinna obejmować szczegółowy wywiad w kierunku przebytej gruźlicy lub możliwego wcześniejszego narażenia pacjentów na kontakt z chorymi na gruźlicę oraz wcześniejszego i (lub) prowadzonego obecnie leczenia immunosupresyjnego. U wszystkich pacjentów należy przeprowadzić odpowiednie badania przesiewowe, tzn. skórny odczyn tuberkulinowy i badanie radiologiczne klatki piersiowej (można postępować zgodnie z lokalnymi zaleceniami). Zaleca się odnotowanie tych badań w karcie informacyjnej dla pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych skórnych odczynów tuberkulinowych, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z upośledzeniem odporności.

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

W przypadku rozpoznania utajonej gruźlicy, przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira należy zastosować odpowiednią profilaktykę przeciwgruźliczą zgodnie z lokalnymi zaleceniami. W tej sytuacji należy bardzo dokładnie rozważyć oczekiwane korzyści i możliwe zagrożenia związane z leczeniem produktem Humira.

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

### Inne zakażenia oportunistyczne

Istnieją doniesienia o poważnych i ciężkich zakażeniach oportunistycznych w związku z leczeniem produktem Humira, na przykład zapaleniu płuc wywołanym przez *Pneumocystis carinii*, rozsianej histoplazmozie, listeriozie i aspergiliozie.

Jeśli pacjent otrzymujący produkt Humira wykazuje utrzymujące się przez dłuższy czas lub nietypowe objawy podmiotowe i przedmiotowe zakażeń lub ogólnego pogorszenia stanu zdrowia, należy rozważyć możliwość rozpoznania występujących przeważnie zakażeń oportunistycznych.

### Reaktywacja zapalenia wątroby typu B

U pacjentów, przewlekłych nosicieli HBV, otrzymujących antagonistę TNF w tym produkt Humira, wystąpiła reaktywacja zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira, pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka zakażenia HBV należy poddać ocenie w kierunku oznak wcześniejszego zakażenia HBV. Nosicieli HBV, którzy wymagają leczenia produktem Humira, przez cały okres terapii i przez kilka miesięcy po jej zakończeniu należy dokładnie monitorować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych

czynnego zakażenia HBV. Brak wystarczających informacji o leczeniu pacjentów będących nosicielami wirusa HBV lekami przeciwwirusowymi w połączeniu z antagonistami TNF w celu zapobiegania reaktywacji HBV. U pacjentów, u których wystąpi reaktywacja zakażenia HBV należy zaprzestać podawania produktu Humira i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia podtrzymującego.

### Zaburzenia neurologiczne

Stosowanie antagonistów TNF, w tym produktu Humira, w rzadkich przypadkach wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych. Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie produktu Humira u pacjentów z zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego układu nerwowego, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły.

### Reakcje alergiczne

Nie informowano o poważnych alergicznych reakcjach niepożądanych w czasie podskórnego podawania produktu Humira w badaniach klinicznych. Podczas badań klinicznych niezbyt często obserwowano nienasilone reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem produktu Humira. Po wprowadzeniu leku do obrotu, bardzo rzadko informowano o poważnych reakcjach alergicznych, w tym anafilaksji po podaniu produktu Humira. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej poważnej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie produktu Humira i rozpocząć właściwe leczenie.

Oślonka igły strzykawki zawiera kauczuk naturalny (lateks). Może on powodować ciężkie reakcje alergiczne u pacjentów wrażliwych na lateks.

### Działanie immunosupresyjne

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

### Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W kontrolowanej części badań klinicznych leków z grupy antagonistów TNF, zaobserwowano więcej przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka u pacjentów otrzymujących lek z grupy antagonistów TNF w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. Jednakże przypadki te występowały rzadko. Ponadto ryzyko wystąpienia chłoniaka jest większe u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałym wysoce aktywnym procesem zapalnym, co komplikuje ocenę ryzyka. Przy obecnym stanie wiedzy nie można wykluczyć możliwości ryzyka wystąpienia chłoniaków lub innych nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych produktem z grupy antagonistów TNF.

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub pacjentów kontynuujących leczenie, u których wystąpił nowotwór złośliwy podczas stosowania produktu Humira. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność rozważając zastosowanie produktu Humira u tych pacjentów (patrz punkt 4.8).

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

## Reakcje hematologiczne

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

## Szczepienia

Podobne reakcje przeciwciał na standardową 23-walentną szczepionkę przeciw pneumokokowemu zapaleniu płuc oraz triwalentną szczepionkę przeciw grypie zaobserwowano w badaniu przeprowadzonym u 226 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, których leczono adalimumabem lub placebo. Brak jest informacji odnośnie wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących produkt Humira. Pacjenci leczeni produktem Humira mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem szczepionek żywych.

## Zastoinowa niewydolność serca

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

## Zjawiska autoimmunizacyjne

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

## Równoczesne podawanie antagonisty TNF i anakinry

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

## Operacje chirurgiczne

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

### Niedrożność jelita cienkiego

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

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

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

#### **4.6 Ciąża i laktacja**

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania produktu Humira w czasie ciąży.

W badaniu toksyczności wieku rozwojowego prowadzonym na małpach nie wykazano toksycznego działania na matkę, embriotoksyczności lub działania teratogennego. Nie są dostępne przedkliniczne dane o toksyczności pourodzeniowej i wpływie adalimumabu na płodność (patrz punkt 5.3).

Ze względu na hamujące działanie na  $TNF_{\alpha}$ , adalimumab podawany w okresie ciąży mógłby wpływać na prawidłową odpowiedź immunologiczną u noworodka. Nie zaleca się podawania adalimumabu w okresie ciąży. Kobietom w wieku reprodukcyjnym zaleca się bezwzględnie stosowanie odpowiednich metod zapobiegania ciąży i ich kontynuowanie przez co najmniej pięć miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu Humira.

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy adalimumab wydziela się do mleka kobiecego lub wchłania do ustroju po spożyciu.

Ponieważ jednak ludzkie immunoglobuliny są wydzielane do mleka matki, dlatego kobietom nie wolno karmić piersią przez co najmniej pięć miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu Humira.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem leku na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Badania kliniczne

Produkt Humira badano u 5293 pacjentów w kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych przez okres do 60 miesięcy. W badaniach tych uczestniczyli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów o krótkim i długim przebiegu choroby oraz pacjenci z łuszczykowym zapaleniem stawów, z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i chorobą Leśniowskiego-Crohna. Dane w Tabeli 1 pochodzą z kontrolowanych badań klinicznych (I–IX, CLASSIC I, GAIN i CHARM) (opisanych w punkcie 5.1), w których brało udział 3271 pacjentów otrzymujących produkt Humira oraz 1809 pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą w okresie prowadzenia badania kontrolowanego.

Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w badaniach I–IX, CLASSIC I, GAIN i CHARM prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem grup kontrolnych wynosił 5,7% dla pacjentów przyjmujących produkt Humira i 5,3% dla pacjentów z grup kontrolnych.

Zdarzenia niepożądane, wskazujące przynajmniej na możliwy związek przyczynowy ze stosowaniem adalimumabu w badaniach I–IX, CLASSIC I, GAIN i CHARM zarówno objawy kliniczne jak i wyniki badań laboratoryjnych, uszeregowano wg układów narządowych i częstości występowania (bardzo często  $\geq 1/10$ , często  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ , niezbyt często  $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$  i rzadko  $< 1/1\ 000$ ) w Tabeli 1 poniżej. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 1**  
**Działania niepożądane w badaniach klinicznych**

<b>Układ narządowy</b>	<b>Częstość występowania</b>	<b>Reakcje niepożądane</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	zakażenia dolnych dróg oddechowych (w tym zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli), zakażenia wirusowe (w tym grypa, zakażenia wirusem opryszczki), drożdżyca, zakażenia bakteryjne (w tym zakażenia dróg moczowych), zakażenia górnych dróg oddechowych
	Niezbyt często	zakażenia oportunistyczne (w tym gruźlica, histoplazmoza), posocznica, ropień, zakażenia stawów, zakażenia ran, zakażenia skóry (w tym zapalenie tkanki łącznej i liszajec), grzybice powierzchniowe (w tym skóry, paznokci i stóp)
	Rzadko	martwicze zapalenie powięzi, wirusowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie uchyłka
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Niezbyt często	brodawczak skóry
	Rzadko	chłoniak, guzy narządów mięszkowych (w tym piersi, jajnika, jądra), rak płaskokomórkowy skóry
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	limfopenia
	Niezbyt często	neutropenia (w tym agranulocytoza), leukopenia, zmniejszenie liczby płytek krwi, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, leukocytoza
	Rzadko	niedokrwistość aplastyczna, małopłytkowość samoistna
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	toczeń rumieniowaty układowy, obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość na leki, alergia sezonowa

	Rzadko	choroba posurowicza
Zaburzenia endokrynologiczne	Rzadko	zaburzenia gruczołu tarczowego (w tym wole)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	hipokaliemia, zwiększenie stężenia lipidów, zaburzenia łaknienia (w tym anoreksja), zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi
	Rzadko	hiperkalcemia
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	zaburzenia nastroju, niepokój (w tym nerwowość i pobudzenie)
Zaburzenia układu nerwowego	Często	zawroty głowy (w tym ośrodkowe zawroty głowy), bóle głowy, neurologiczne zaburzenia czucia (w tym parestezje)
	Niezbyt często	omdlenia, migrena, drżenia mięśniowe, zaburzenia snu
	Rzadko	stwardnienie rozsiane
Zaburzenia oka	Często	zakażenie, podrażnienie lub zapalenie oka
	Niezbyt często	zaburzenia widzenia, zaburzenia czucia ocznego
	Rzadko	zapalenie całej gałki ocznej, zapalenie tęczówki, jaskra
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	szumy uszne, dolegliwości uszne (w tym ból i obrzęk)
	Rzadko	utrata słuchu
Zaburzenia serca	Niezbyt często	niemiarowość, tachykardia, kołatanie
	Rzadko	zatrzymanie akcji serca, niewydolność tętnicy wieńcowej, dławica piersiowa, wysięk osierdziowy
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca, krwihak
	Rzadko	zwężenie naczyń, zwężenie aorty, zakrzepowe zapalenie żył, tętniak aorty
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	kaszel, ból jamy nosowo-gardłowej
	Niezbyt często	astma, duszność, dysfonia, przekrwienie nosa
	Rzadko	obrzęk płuc, obrzęk gardła, wysięk opłucnowy, zapalenie opłucnej



Zaburzenia żołądka i jelit	Często	biegunka, bóle brzucha, zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej, nudności
	Niezbyt często	krwotok z odbytnicy, zapalenie żołądka, wymioty, niestrawność, wzdęcie brzucha, zaparcia
	Rzadko	zapalenie trzustki, zwężenie jelitowe, zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit, zapalenie przełyku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
	Rzadko	martwica wątroby, zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	wysypka, zapalenie skóry i wyprysk, świąd, wypadanie włosów
	Niezbyt często	pokrzywka, łuszczyca, wybroczyny i zwiększenie występowania krwiałków podskórnych, plamica
	Rzadko	rumień wielopostaciowy, zapalenie tkanki podskórnej
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	bóle mięśniowo-szkieletowe
	Rzadko	rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	krwiomocz, zaburzenia czynności nerek, objawy ze strony pęcherza moczowego i cewki moczowej
	Rzadko	białkomocz, bóle nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	zaburzenia cyklu miesięczkowego i nieprawidłowe krwawienia z macicy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, zaczerwienienie lub świąd)
	Często	gorączka, zmęczenie (w tym astenia i złe samopoczucie)
	Niezbyt często	bóle w klatce piersiowej, obrzęki, objawy grypopodobne
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi, wydłużenie czasu kaolinowo-kefalinowego, obecność autoprzeciwciał
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	przypadkowe zranienia, zaburzenia gojenia

## Odczyn w miejscu wstrzyknięcia

W dwunastu kontrolowanych badaniach klinicznych, u 16% pacjentów leczonych produktem Humira wystąpiły odczyny w miejscu wstrzyknięcia (rumień i (lub) świąd, krwotok, ból lub obrzęk) w porównaniu do 10% pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą. Na ogół odczyny w miejscu wstrzyknięcia nie wymagały zaprzestania stosowania leku.

## Zakażenia

W dwunastu kontrolowanych badaniach klinicznych, współczynnik zakażeń wynosił 1,49 na pacjentorok u pacjentów leczonych produktem Humira oraz 1,42 na pacjentorok u pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą. Były to przede wszystkim zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli i zakażenia dróg moczowych. Większość pacjentów kontynuowała stosowanie produktu Humira po ustąpieniu zakażenia.

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

W kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych produktu Humira, zgłaszano ciężkie zakażenia (w tym zakażenia prowadzące do zgonu, które występowały rzadko) łącznie z doniesieniami o gruźlicy (w tym gruźlicy prosówkowej i pozapłucnej) oraz o inwazyjnych zakażeniach oportunistycznych (np. rozsiana histoplazmoza, zapalenie płuc spowodowane przez *Pneumocystis carinii*, aspergiloza i listerioza). Większość przypadków gruźlicy pojawiło się podczas pierwszych ośmiu miesięcy leczenia i może być wyrazem zaostrzenia utajonego procesu chorobowego.

## Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W czasie kontrolowanych badań w ramach dziesięciu badań klinicznych produktu Humira trwających co najmniej 12 tygodni (I-IX i CHARM) u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa lub chorobą Leśniowskiego-Crohna, obserwowany współczynnik występowania (95% przedział ufności) nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i rak skóry nie będący czerniakiem, wynosił 5,7 (3,3, 10,1) na 1000 pacjento-lat u 2887 pacjentów leczonych produktem Humira w porównaniu do współczynnika 4,1 (1,5, 10,9) na 1000 pacjento-lat u 1570 pacjentów z grup kontrolnych (mediana czasu trwania leczenia wynosiła 5,7 miesięcy u pacjentów leczonych produktem Humira oraz 5,5 miesięcy u pacjentów z grup kontrolnych). Współczynnik występowania (95% przedział ufności) raków skóry, nie będących czerniakiem, wynosił 7,6 (4,7, 12,4) na 1000 pacjento-lat u pacjentów leczonych produktem Humira oraz 2,0 (0,5, 8,2) na 1000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych. Z tych raków skóry, współczynniki występowania (95% przedział ufności) raków płaskokomórkowych wynosiły 2,4 (1,0, 5,7) na 1000 pacjento-lat u pacjentów leczonych produktem Humira i 0 na 1000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych. Współczynnik występowania (95% przedział ufności) chłoniaków wynosił 1,0 (0,2, 3,8) na 1000 pacjento-lat u pacjentów leczonych produktem Humira oraz 1,0 (0,1, 7,3) na 1000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych.

Gdy rozpatrywano łącznie części dziesięciu badań klinicznych (I-IX i CHARM), w których uczestniczyły grupy kontrolne oraz trwające obecnie badania otwarte stanowiące ich przedłużenie, o medianie czasu trwania wynoszącej około 2 lat, obejmujące 4843 pacjentów i ponad 13000 pacjento-lat terapii, obserwowany współczynnik występowania nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i raki skóry nie będące czerniakiem, wynosi około 13,6 na 1000 pacjento-lat. Obserwowany współczynnik występowania raków skóry nie będących czerniakiem wynosi około 9,0 na 1000 pacjento-lat, a zaobserwowany współczynnik występowania chłoniaków – około 1,2 na 1000 pacjento-lat.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu, od stycznia 2003, głównie u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, zgłaszany współczynnik występowania nowotworów złośliwych, innych niż

chłoniaki i raki skóry nie będące czerniakami, wynosi około 1,7 na 1000 pacjento-lat. Zgłaszane współczynniki występowania raków skóry nie będących czerniakami i chłoniaków wynoszą odpowiednio około 0,2 i 0,4 na 1000 pacjento-lat (patrz punkt 4.4).

#### Autoprzeciwciała

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

#### Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

*Badania kliniczne w reumatoidalnym zapaleniu stawów.* W kontrolowanych badaniach klinicznych reumatoidalnego zapalenia stawów (badania I-IV) zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) było podobne u pacjentów otrzymujących adalimumab lub placebo. U pacjentów z wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (czas trwania choroby mniej niż 3 lata) (badanie V), zwiększenie aktywności AlAT występowało częściej w ramieniu, w którym stosowano leczenie skojarzone (Humira/metotreksat) w porównaniu do ramienia, w którym stosowano metotreksat w monoterapii lub do ramienia, w którym stosowano produkt Humira w monoterapii.

*Badania kliniczne w łuszczycowym zapaleniu stawów.* Zwiększenie aktywności AlAT u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (badania VI-VII) występowało częściej niż u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, uczestniczących w badaniach klinicznych.

We wszystkich badaniach (I-VII) u pacjentów ze zwiększoną aktywnością AlAT nie obserwowano żadnych objawów i w większości przypadków zwiększenie aktywności było przejściowe i powracało do normy w czasie dalszego leczenia.

*Badania kliniczne w chorobie Leśniowskiego-Crohna.* W kontrolowanych badaniach klinicznych zwiększenie aktywności AlAT było podobne u pacjentów otrzymujących adalimumab lub placebo.

#### Dodatkowe reakcje niepożądane po wprowadzeniu produktu do obrotu lub w badaniach klinicznych fazy IV

W Tabeli 2 przedstawiono dodatkowe reakcje niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu lub w badaniach klinicznych fazy IV.

**Tabela 2**  
**Działania niepożądane po wprowadzeniu do obrotu i w badaniach klinicznych fazy IV**

<b>Układ narządowy</b>	<b>Reakcja niepożądana</b>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	reaktywacja zapalenia wątroby typu B
Zaburzenia układu nerwowego	zaburzenia demielinizacyjne (np. zapalenie nerwu wzrokowego)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	choroba śródmiąższowa płuc, w tym zwłóknienie płuc
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	zapalenie naczyń skóry

Zaburzenia układu immunologicznego	reakcja anafilaktyczna
------------------------------------	------------------------

#### 4.9 Przedawkowanie

W czasie badań klinicznych nie stwierdzono toksyczności wymagającej zmniejszenia dawki. Najwyższy oceniany poziom dawkowania to wielokrotna dawka dożylna 10 mg/kg mc.

### 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

#### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA17

##### Mechanizm działania

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

Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1, wartość  $IC_{50}$  wynosi  $1-2 \times 10^{-10}$  M).

##### Działanie farmakodynamiczne

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

Szybkie zmniejszenie aktywności białka C-reaktywnego obserwowano również u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

##### Badania kliniczne

###### Reumatoidalne zapalenie stawów

W badaniach klinicznych produkt Humira oceniono u ponad 3000 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Niektórych pacjentów leczono przez okres do 60 miesięcy. Skuteczność i bezpieczeństwo produktu Humira w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów oceniono w pięciu randomizowanych badaniach, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem grup kontrolnych.

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

W badaniu II oceniono 544 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu. Pacjenci byli w wieku  $\geq 18$  lat i w przeszłości byli bez powodzenia leczeni przynajmniej jednym lekiem przeciwreumatycznym zmniejszającym nasilenie choroby. Podawano im produkt Humira w dawce 20 lub 40 mg we wstrzyknięciu podskórnym co drugi tydzień i placebo w pozostałych tygodniach lub produkt Humira co tydzień przez 26 tygodni. Grupie nie otrzymującej leku podawano co tydzień placebo przez ten sam okres. Nie wolno było przyjmować innych leków przeciwreumatycznych zmniejszających nasilenie choroby.

W badaniu III oceniono 619 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu. Pacjenci byli w wieku  $\geq 18$  lat, skuteczność metotreksatu w dawce od 12,5 do 25 mg (10 mg, gdy nie tolerowali metotreksatu) raz w tygodniu była niedostateczna i dawka metotreksatu utrzymywana była na stałym poziomie 12,5 do 25 mg raz w tygodniu. W badaniu uczestniczyły trzy grupy. Pierwsza otrzymywała wstrzyknięcia placebo co tydzień przez 52 tygodnie. Druga otrzymywała 20 mg produktu Humira co tydzień przez 52 tygodnie. Trzecia grupa otrzymywała 40 mg produktu Humira co drugi tydzień oraz wstrzyknięcia placebo w pozostałych tygodniach. Następnie pacjenci byli włączeni do badania prowadzonego metodą otwartej próby, w którym kontynuowano podawanie produktu Humira 40 mg co drugi tydzień przez okres do 60 miesięcy.

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

W badaniu V oceniono 799 dorosłych pacjentów z czynnym wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (średni czas trwania choroby mniej niż 9 miesięcy) o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, którym nie podawano wcześniej metotreksatu. Przez 104 tygodnie w badaniu oceniono skuteczność skojarzonego leczenia produktem Humira 40 mg co drugi tydzień i metotreksatem, produktem Humira 40 mg co drugi tydzień w monoterapii oraz metotreksatem w monoterapii, w zmniejszaniu nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz szybkości postępu uszkodzenia stawów w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów.

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

#### Odpowiedź w skali ACR

Odsetek pacjentów leczonych produktem Humira, którzy uzyskali odpowiedzi 20, 50 i 70 w skali ACR był podobny w badaniach I, II i III. Wyniki uzyskane po podawaniu dawki 40 mg co drugi tydzień przedstawiono w Tabeli 3.

**Tabela 3: Odpowiedzi w skali ACR w badaniach z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo (odsetek pacjentów)**

Odpowiedź	Badanie I <sup>a**</sup>	Badanie II <sup>a**</sup>	Badanie III <sup>a**</sup>
-----------	--------------------------	---------------------------	----------------------------

	Placebo/ MTX <sup>c</sup> n=60	Humira <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup> n=63	Placebo n=110	Humira <sup>b</sup> n=113	Placebo/MTX <sup>c</sup> n=200	Humira <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup> n=207
ACR 20						
6 miesięcy	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 miesięcy	NA	NA	NA	NA	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 miesięcy	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 miesięcy	NA	NA	NA	NA	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 miesięcy	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 miesięcy	NA	NA	NA	NA	4,5%	23,2%

<sup>a</sup> Badanie I w 24. tygodniu, badanie II w 26. tygodniu, badanie III w 24. i 52. tygodniu

<sup>b</sup> 40 mg produktu Humira podawane co drugi tydzień

<sup>c</sup> MTX = metotreksat

NA = nie dotyczy

\*\*p < 0,01, Humira w porównaniu z placebo

W badaniach I-IV wszystkie składniki kryteriów odpowiedzi w skali ACR (liczba bolesnych i opuchniętych stawów, ocena aktywności choroby i dolegliwości bólowych przez lekarza i przez pacjenta, współczynnik niepełnosprawności (HAQ) oraz wartości CRP (mg/100 ml)) poprawiły się w tygodniu 24. lub 26. w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. W badaniu III poprawa utrzymywała się do 52. tygodnia włącznie. Ponadto, wskaźnik odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR utrzymywał się u większości pacjentów obserwowanych do 104. tygodnia uczestnictwa w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby. 114 z 207 pacjentów kontynuowało leczenie produktem Humira 40 mg co drugi tydzień przez 60 miesięcy. Spośród nich u 86, 72 i 41 pacjentów odpowiedź w skali ACR wynosiła odpowiednio 20/50/70 w 60. miesiącu.

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

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

W badaniu V z udziałem pacjentów z wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którym nie podawano wcześniej metotreksatu, leczenie skojarzone produktem Humira i metotreksatem doprowadziło w 52. tygodniu do szybszej i istotnie większej odpowiedzi na leczenie w skali ACR niż metotreksat stosowany w monoterapii i produkt Humira w monoterapii. Odpowiedzi te utrzymywały się w 104. tygodniu (patrz Tabela 4).

**Tabela 4: Odpowiedzi w skali ACR w badaniu V  
(odsetek pacjentów)**

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

p<sup>a</sup> - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia metotreksatem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego produktem Humira i metotreksatem.

p<sup>b</sup> - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia produktem Humira w monoterapii oraz leczenia skojarzonego produktem Humira i metotreksatem.

p<sup>c</sup> - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia produktem Humira w monoterapii oraz leczenia metotreksatem w monoterapii.

W 52. tygodniu, 42,9% pacjentów, którzy otrzymywali leczenie skojarzone produktem Humira i metotreksatem, osiągnęło stan remisji klinicznej (DAS28 < 2,6) w porównaniu do 20,6% pacjentów, którzy otrzymywali metotreksat w monoterapii i 23,4% pacjentów, którzy otrzymywali produkt Humira w monoterapii. Leczenie skojarzone produktem Humira i metotreksatem przewyższało pod względem klinicznym i statystycznym stosowanie metotreksatu (p < 0,001) i produktu Humira w monoterapii (p < 0,001), jeśli idzie o osiągnięcie małego nasilenia choroby u pacjentów z niedawno rozpoznany umiarkowanym i ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów. Odpowiedź na obydwa rodzaje monoterapii była podobna (p = 0,447).

### Odpowiedź radiologiczna

W badaniu III, w którym średni czas trwania reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów leczonych produktem Humira wynosił około 11 lat, strukturalne uszkodzenie stawów oceniano radiologicznie i opisywano jako zmianę w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharp i jej składnikach, skali oceny nadzerek oraz skali oceny zwężenia szpar stawowych. Po 6 i 12 miesiącach pacjenci leczeni produktem Humira i metotreksatem wykazywali w badaniu radiologicznym statystycznie znamienne mniejszy postęp zmian niż pacjenci otrzymujący wyłącznie metotreksat (patrz Tabela 5). Dane uzyskane w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby wskazują, że zmniejszenie szybkości postępowania uszkodzenia strukturalnego utrzymywało się przez 60 miesięcy w tej podgrupie pacjentów. 113/207 pacjentów pierwotnie leczonych produktem Humira 40 mg co drugi tydzień oceniano radiologicznie po 5 latach. Spośród tych pacjentów 66 nie wykazało postępów uszkodzenia strukturalnego, co definiowano jako zmianę w całkowitej skali Sharp – TSS (ang. Total Sharp Score) wynoszącą zero lub mniej.

**Tabela 5: Średnie zmiany w badaniu radiologicznym w okresie 12 miesięcy w badaniu III**

	Placebo/ MTX <sup>a</sup>	HUMIRA/MTX 40 mg co drugi tydzień	Placebo/MTX- HUMIRA/MTX (95% przedział ufności <sup>b</sup> )	Wartość p
Całkowita skala Sharp	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 <sup>c</sup>
Skala oceny nadzerek	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
Skala oceny - ZSS <sup>d</sup>	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

<sup>a</sup> MTX = metotreksat

<sup>b</sup> 95% przedziały ufności dla różnic w zmianie punktacji między metotreksatem i produktem Humira

<sup>c</sup> na podstawie analizy rang

<sup>d</sup> ZSS - zwężenie szpar stawowych

W badaniu V, strukturalne uszkodzenie stawów oceniano radiologicznie i opisywano jako zmianę w modyfikowanej całkowitej skali Sharp (patrz Tabela 6).

**Tabela 6: Średnie zmiany w badaniu radiologicznym w 52. tygodniu w badaniu V**

	MTX n=257 (95% przedział ufności)	Humira n=274 (95% przedział ufności)	Humira/MTX n=268 (95% przedział ufności)	Wartość p <sup>a</sup>	Wartość p <sup>b</sup>	Wartość p <sup>c</sup>
Całkowita skala Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Skala	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001

oceny nadżerek						
Skala oceny ZSS	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

p<sup>a</sup> - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia metotreksatem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego produktem Humira i metotreksatem.

p<sup>b</sup> - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia produktem Humira w monoterapii oraz leczenia skojarzonego produktem Humira i metotreksatem.

p<sup>c</sup> - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia produktem Humira w monoterapii oraz leczenia metotreksatem w monoterapii.

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

### Jakość życia i sprawność fizyczna

Związaną ze stanem zdrowia jakością życia i sprawność fizyczną oceniano przy pomocy wskaźnika niepełnosprawności „Kwestionariusza oceny stanu zdrowia” (ang. HAQ) w czterech oryginalnych, odpowiednio i prawidłowo kontrolowanych badaniach klinicznych i stanowiło to określony wcześniej główny punkt końcowy w 52. tygodniu badania III. Wszystkie dawki/schematy dawkowania produktu Humira w wymienionych czterech badaniach doprowadziły w 6. miesiącu do istotnej statystycznie większej poprawy wyjściowego wskaźnika niepełnosprawności HAQ w porównaniu do placebo, a w badaniu III to samo zaobserwowano w 52. tygodniu. Punktacja „Skróconego formularza oceny stanu zdrowia” (SF 36) dla wszystkich dawek/schematów dawkowania produktu Humira w wymienionych czterech badaniach potwierdza te wyniki. Uzyskano statystycznie istotną „Punktację zbiorczą badania fizykalnego” (PCS) oraz statystycznie istotną punktację dotyczącą dolegliwości bólowych i witalności dla dawki 40 mg co drugi tydzień. Stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie męczliwości mierzonej w punktacji oceny czynnościowej leczenia chorób przewlekłych (FACIT) we wszystkich trzech badaniach, w których to oceniano (badania I, III i IV).

W badaniu III, prowadzonym metodą otwartej próby, związana z leczeniem poprawa stanu czynnościowego utrzymywała się do 260. tygodnia włącznie (60 miesięcy). Poprawę jakości życia mierzono do 156. tygodnia (36 miesięcy) i w okresie tym stwierdzono utrzymywanie się poprawy.

W badaniu V, poprawa wskaźnika niepełnosprawności HAQ oraz składowa badania fizykalnego punktacji SF 36 wykazały w 52. tygodniu większą poprawę ( $p < 0,001$ ) w przypadku leczenia skojarzonego produktem Humira i metotreksatem niż w przypadku stosowania metotreksatu w monoterapii i produktu Humira w monoterapii. Poprawa ta utrzymywała się do 104. tygodnia włącznie.

### Łuszczycowe zapalenie stawów

U pacjentów z czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, badano stosowanie produktu Humira 40 mg co drugi tydzień w dwóch badaniach klinicznych z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo - badanie VI i VII. W badaniu VI, trwającym 24 tygodnie leczeniu poddano 313 dorosłych pacjentów, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne. Około 50% tych pacjentów przyjmowało metotreksat. W badaniu VII, trwającym 12 tygodni, leczeniu poddano 100 pacjentów, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leki przeciwreumatyczne zmniejszające nasilenie choroby.

Dowody potwierdzające skuteczność produktu Humira u pacjentów z artropatią łuszczycową przypominającą zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa są niewystarczające ze względu na małą liczbę badanych pacjentów (patrz Tabela 7).



**Tabela 7: Odpowiedź w skali ACR w badaniach luszczycowego zapalenia stawów z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo (odsetek pacjentów)**

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

\*\*\* -  $p < 0,001$  dla wszystkich porównań między produktem Humira i placebo

\* -  $p < 0,05$  dla wszystkich porównań między produktem Humira i placebo

N/A - nie dotyczy

W badaniu VI odpowiedzi w skali ACR były podobne w przypadku równoczesnego leczenia metotreksatem i bez takiego leczenia. W 24. tygodniu, pacjenci leczeni produktem Humira wykazali poprawę sprawności fizycznej ocenianej przy pomocy HAQ i „Skróconego formularza oceny stanu zdrowia” (SF 36) w stosunku do stanu wyjściowego.

#### Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

W dwóch randomizowanych, trwających 24 tygodnie, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą oceniano produkt Humira 40 mg podawany co drugi tydzień u 393 pacjentów z czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (przed przystąpieniem do badania średnia punktowa ocena aktywności choroby [wskaźnik aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa Bath (BASDAI)] wynosiła 6,3 we wszystkich grupach), u których odpowiedź na stosowane tradycyjnie leczenie była niezadowalająca. 79 (20,1%) pacjentów leczono równocześnie łagodzącymi chorobę lekami przeciwreumatycznymi, a 37 (9,4%) pacjentów – glikokortykosteroidami. Po okresie próby ślepej nastąpiła faza otwarta, w której pacjenci otrzymywali produkt Humira 40 mg podskórnie co drugi tydzień przez dodatkowy okres do 28 tygodni. Uczestnicy badania ( $n = 215$ , 54,7%), u których nie uzyskano odpowiedzi 20 w skali ASAS w 12. lub 16. lub 20. tygodniu otrzymywali w rozpoczętej wcześniej próbie otwartej adalimumab 40 mg podskórnie co drugi tydzień, a następnie traktowano ich jako nie odpowiadających na leczenie w analizach statystycznych podwójnie ślepej próby.

W większym badaniu (VIII) z udziałem 315 pacjentów, wyniki wykazały statystycznie istotną poprawę objawów przedmiotowych i podmiotowych zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u pacjentów leczonych produktem Humira w porównaniu do placebo. Istotną poprawę obserwowano po raz pierwszy w drugim tygodniu i utrzymywała się ona przez 24 tygodnie (Tabela 8).

**Tabela 8: Odpowiedzi skuteczności w badaniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa kontrolowanym placebo – badanie VIII  
Zmniejszenie nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych**

Odpowiedź	Placebo n=107	Humira n=208
ASAS <sup>a</sup> 20		
2. tydzień	16%	42%***
12. tydzień	21%	58%***
24. tydzień	19%	51%***
ASAS 50		

2. tydzień	3%	16%***
12. tydzień	10%	38%***
24. tydzień	11%	35%***
ASAS 70		
2. tydzień	0%	7%**
12. tydzień	5%	23%***
24. tydzień	8%	24%***
BASDAI <sup>b</sup> 50		
2. tydzień	4%	20%***
12. tydzień	16%	45%***
24. tydzień	15%	42%***

\*\*\*, \*\* Statystycznie istotne, gdy  $p < 0,001$ ,  $< 0,01$  dla wszystkich porównań między produktem Humira a placebo w 2., 12. i 24. tygodniu.

<sup>a</sup> Oceny w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa

<sup>b</sup> Wskaźnik aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa Bath

Pacjenci leczeni produktem Humira wykazywali istotnie większą poprawę w 12. tygodniu, która utrzymywała się do 24. tygodnia włącznie, mierzoną zarówno SF36, jak i kwestionariuszem jakości życia w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ASQoL).

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

#### Choroba Leśniowskiego-Crohna

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Humira oceniano u ponad 1400 pacjentów z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna o umiarkowanie nasilonym i ciężkim przebiegu [„Wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna” (ang. CDAI)  $\geq 220$  i  $\leq 450$ ] w randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych metodą podwójnie ślepej próby. 478 pacjentów włączonych do badania (32%) określono jako mających ciężką postać choroby (CDAI  $> 300$  oraz jednoczesne stosowanie kortykosteroidu i (lub) leków immunosupresyjnych), co odpowiada populacji określonej we wskazaniu (patrz punkt 4.1). Dozwolone było jednoczesne stosowanie stałych dawek aminosalicylanów, kortykosteroidów i (lub) leków immunomodulujących i 79% pacjentów kontynuowało przyjmowanie co najmniej jednego z tych leków.

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

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

Współczynniki remisji i odpowiedzi na leczenie w badaniach CLASSIC I i GAIN przedstawiono w Tabeli 9.

**Tabela 9: Indukcja remisji klinicznej i odpowiedzi na leczenie  
(odsetek pacjentów)**

	CLASSIC I: Pacjenci nie leczeni wcześniej infliksymabem			GAIN: Pacjenci leczeni wcześniej infliksymabem	
	Placebo N=74	Humira 80/40 mg N=75	Humira 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Humira 160/80 mg N=159
4. tydzień					
Remisja kliniczna	12%	24%	36%*	7%	21%*
Odpowiedź kliniczna (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

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

\* p < 0,001

\*\* p < 0,01

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

W badaniu CHARM, w 4. tygodniu odpowiedź kliniczna wystąpiła u 58% (499/854) pacjentów, których oceniono w analizie pierwotnej. Spośród pacjentów wykazujących odpowiedź kliniczną w 4. tygodniu u 48% zastosowano wcześniej inne leczenie antagonistą TNF. Współczynniki utrzymywania się remisji i odpowiedzi na leczenie przedstawiono w Tabeli 10. Wyniki remisji klinicznej utrzymywały się na względnie stałym poziomie niezależnie od uprzednio zastosowanego leku z grupy antagonistów TNF.

**Tabela 10: Utrzymywanie się remisji klinicznej i odpowiedzi na leczenie  
(odsetek pacjentów)**

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

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

\*\* p < 0,02 dla produktu Humira w porównaniu do placebo, porównanie parami odsetków

<sup>a</sup> Spośród pacjentów przyjmujących początkowo kortykosteroidy.

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

## Jakość życia

W badaniach CLASSIC I i GAIN, statystycznie istotną poprawę całkowitej punktacji w swoim dla choroby kwestionariuszu (ang. IBDQ) osiągnięto w 4. tygodniu u pacjentów losowo przydzielonych do grup otrzymujących produkt Humira w dawkach 80/40 mg i 160/80 mg w porównaniu do placebo. Poprawę obserwowano, w 26. i 56. tygodniu w badaniu CHARM oraz w grupach leczonych adalimumabem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo.

## Immunogenność

Tworzenie przeciwciał przeciw adalimumabowi jest związane ze zwiększeniem klirensu i zmniejszeniem skuteczności adalimumabu. Nie stwierdzono wyraźnej korelacji między obecnością przeciwciał przeciw adalimumabowi i zdarzeniami niepożądanymi.

Pacjentów w badaniach I, II i III poddawano w okresie od 6. do 12. miesiąca wielokrotnym badaniom na obecność przeciwciał przeciw adalimumabowi. W tych badaniach, służących rejestracji leku, przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 58/1053 (5,5%) pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu do 2/370 (0,5%) otrzymujących placebo. U pacjentów nie otrzymujących równocześnie metotreksatu współczynnik częstości występowania wynosił 12,4% w porównaniu do 0,6%, gdy adalimumab był stosowany jako dodatek do metotreksatu.

U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 38 z 376 pacjentów (10%) leczonych adalimumabem. U pacjentów nie stosujących jednocześnie metotreksatu współczynnik częstości występowania wynosił 13,5% (24/178 pacjentów) w porównaniu do 7% (14 z 198 pacjentów) kiedy adalimumab dodano do leczenia metotreksatem.

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

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

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

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

Po podaniu podskórnym 40 mg produktu Humira co drugi tydzień u pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarym wynosiło około 5 µg/ml (gdy nie podawano równocześnie metotreksatu) oraz 8 do 9 µg/ml (gdy podawano równocześnie metotreksat). Po podawaniu podskórnym dawki 20, 40 i 80 mg co drugi tydzień i co tydzień minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarym wzrastało w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki.

U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, w okresie indukcji, to znaczy po podaniu dawki nasycającej wynoszącej 80 mg produktu Humira w tygodniu 0, następnie 40 mg produktu Humira w 2. tygodniu, minimalne stężenia adalimumabu w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki wynosiły około 5,5 µg/ml. W okresie indukcji po podaniu dawki nasycającej wynoszącej 160 mg produktu Humira w tygodniu 0, następnie 80 mg produktu Humira w 2. tygodniu, minimalne stężenia adalimumabu w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki wynosiły około 12 µg/ml. Średnie minimalne stężenia w stanie stacjonarnym wynoszące około 7 µg/ml obserwowano u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, którzy otrzymywali dawkę podtrzymującą wynoszącą 40 mg produktu Humira co drugi tydzień.

Analizy farmakokinetyczne populacji uwzględniające dane od ponad 1300 pacjentów chorych na RZS ujawniły tendencję do zwiększania się pozornego klirensu wraz ze zwiększeniem masy ciała. Po uwzględnieniu różnic w masie ciała, wydaje się, że płeć i wiek mają minimalny wpływ na klirens adalimumabu. Zaobserwowano, że stężenie wolnego adalimumabu w surowicy (nie związanego z przeciwciałami przeciw adalimumabowi, AAA) było niższe u pacjentów, u których można było zmierzyć stężenie AAA. Nie badano stosowania produktu Humira u dzieci oraz u pacjentów z niewydolnością czynności wątroby lub nerek.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol  
Kwas cytrynowy jednowodny  
Sodu cytrynian  
Sodu diwodorofosforan dwuwodny  
Disodu fosforan dwuwodny  
Sodu chlorek  
Polisorbat 80  
Sodu wodorotlenek  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

### **6.3 Okres trwałości**

18 miesięcy

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Przechowywać strzykawkę w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym. Nie zamrażać.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce do jednorazowego użytku (szklana typu I) z igłą w osłonie zabezpieczającej do podawania w szpitalu lub przez pielęgniarkę.

Opakowanie zawiera:

1 ampułko-strzykawkę z igłą w osłonie zabezpieczającej (0,8 ml jałowego roztworu) w blistrze z 1 gazikiem nasączonym alkoholem.

#### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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

### **7. PODMIOT OPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Abbott Laboratories Ltd.  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Wielka Brytania

### **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/03/256/006

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

8 września 2003

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

{MM/RRRR}

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy wstrzykiwacz 0,8 ml (dawka pojedyncza) zawiera 40 mg adalimumabu.

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

#### Reumatoidalne zapalenie stawów

Humira w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazana w:

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

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

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

#### Łuszczycowe zapalenie stawów

Humira jest wskazana w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki przeciwreumatyczne, zmniejszające nasilenie choroby, okazała się niewystarczająca.

#### Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Produkt Humira jest wskazany w leczeniu dorosłych z ciężkim czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, gdy odpowiedź na stosowane tradycyjnie leczenie jest niezadowolająca.

#### Choroba Leśniowskiego-Crohna

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

przeciwwskazane ze względów medycznych. W celu indukcji leczenia produkt Humira należy podawać w skojarzeniu z kortykosteroidami. Produkt Humira można podawać w monoterapii, jeśli kortykosteroidy są źle tolerowane lub gdy dalsze leczenie kortykosteroidami jest niewskazane (patrz punkt 4.2).

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie produktem Humira powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści posiadający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszcycowego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa lub choroby Leśniowskiego-Crohna. Pacjenci leczeni produktem Humira powinni otrzymać specjalną kartę informującą o możliwych zagrożeniach.

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

W czasie leczenia produktem Humira należy zoptymalizować stosowanie innego leczenia skojarzonego (np. kortykosteroidami i (lub) lekami immunomodulującymi).

### Dorośli

#### Reumatoidalne zapalenie stawów

Zalecana dawka produktu Humira dla dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym. W czasie leczenia produktem Humira należy kontynuować podawanie metotreksatu.

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

W przypadku monoterapii u niektórych pacjentów, u których wystąpi zmniejszenie odpowiedzi na leczenie, może być korzystne zwiększenie intensywności dawkowania adalimumabu do 40 mg raz w tygodniu.

#### Łuszcycowe zapalenie stawów i zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zalecana dawka produktu Humira dla pacjentów z łuszcycowym zapaleniem stawów i z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym.

Dostępne dane wskazują, że we wszystkich powyższych wskazaniach odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy bardzo dokładnie rozważyć, czy kontynuacja leczenia wskazana jest u pacjenta, który nie zareagował na leczenie w tym okresie.

#### Choroba Leśniowskiego-Crohna

Zalecany schemat dawkowania produktu Humira w okresie indukcji u dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna o ciężkim przebiegu to dawka 80 mg w tygodniu 0, a następnie 40 mg w 2. tygodniu. Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, można zastosować następujący schemat dawkowania: 160 mg w tygodniu 0 (dawkę można podawać jako cztery wstrzyknięcia w ciągu jednej doby lub jako dwa wstrzyknięcia na dobę przez dwa kolejne dni) i 80 mg w 2. tygodniu. Należy jednak zdawać sobie sprawę, że ryzyko zdarzeń niepożądanych jest większe podczas indukcji.



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

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

U pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie odpowiedzi na leczenie może być korzystne zwiększenie intensywności dawkowania do 40 mg produktu Humira co tydzień.

U pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na leczenie do 4. tygodnia może być korzystne kontynuowanie leczenia podtrzymującego do 12. tygodnia włącznie. U pacjenta nieodpowiadającego na leczenie w tym okresie czasu należy ponownie dokładnie rozważyć kontynuowanie leczenia.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagana zmiana dawkowania.

#### Dzieci i młodzież

Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania u dzieci.

#### Niewydolność nerek i (lub) wątroby

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

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

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

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

#### Zakażenia

Pacjentów należy poddawać dokładnym badaniom kontrolnym w celu wykluczenia ewentualnych zakażeń, w tym gruźlicy przed, podczas i po leczeniu produktem Humira. Eliminacja adalimumabu z ustroju może trwać nawet 5 miesięcy i w tym okresie należy kontynuować badania kontrolne.

Leczenia produktem Humira nie wolno rozpoczynać u pacjentów z czynnym zakażeniem, w tym z przewlekłymi lub miejscowymi zakażeniami, do czasu opanowania zakażenia.

Pacjentów, u których w czasie leczenia produktem Humira wystąpi nowe zakażenie należy poddać dokładnym badaniom kontrolnym. Jeśli u pacjenta wystąpi nowe poważne zakażenie, podawanie produktu Humira należy wstrzymać do czasu opanowania zakażenia. Lekarze powinni zachować ostrożność rozważając użycie produktu Humira u pacjentów z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub ze schorzeniami, które mogą zwiększać skłonność do zakażeń, w tym zastosowanie w skojarzeniu leków immunosupresyjnych.

Podczas stosowania produktu Humira informowano o poważnych zakażeniach, posocznicy, gruźlicy i innych zakażeniach oportunistycznych łącznie ze zgonami.

### Poważne zakażenia

W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko występowania poważnych zakażeń u pacjentów otrzymujących produkt Humira, a doniesienia po wprowadzeniu produktu do obrotu potwierdzają te obserwacje. Szczególnie istotne są takie zakażenia, jak zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, infekcyjne zapalenie stawów oraz posocznica.

### Gruźlica

Istnieją doniesienia o gruźlicy u pacjentów otrzymujących produkt Humira. Należy podkreślić, że w większości tych doniesień informowano o gruźlicy pozapłucnej, tzw. rozsianej.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira wszystkich pacjentów należy poddać badaniom w celu wykluczenia zarówno czynnego jak i nieczynnego (utajonego) zakażenia gruźlicą. Ocena powinna obejmować szczegółowy wywiad w kierunku przebytej gruźlicy lub możliwego wcześniejszego narażenia pacjentów na kontakt z chorymi na gruźlicę oraz wcześniejszego i (lub) prowadzonego obecnie leczenia immunosupresyjnego. U wszystkich pacjentów należy przeprowadzić odpowiednie badania przesiewowe, tzn. skórny odczyn tuberkulinowy i badanie radiologiczne klatki piersiowej (można postępować zgodnie z lokalnymi zaleceniami). Zaleca się odnotowanie tych badań w karcie informacyjnej dla pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych skórnych odczynów tuberkulinowych, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z upośledzeniem odporności.

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

W przypadku rozpoznania utajonej gruźlicy, przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira należy zastosować odpowiednią profilaktykę przeciwgruźliczą zgodnie z lokalnymi zaleceniami. W tej sytuacji należy bardzo dokładnie rozważyć oczekiwane korzyści i możliwe zagrożenia związane z leczeniem produktem Humira.

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

### Inne zakażenia oportunistyczne

Istnieją doniesienia o poważnych i ciężkich zakażeniach oportunistycznych w związku z leczeniem produktem Humira, na przykład zapaleniu płuc wywołanym przez *Pneumocystis carinii*, rozsianej histoplazmozie, listeriozie i aspergiliozie.

Jeśli pacjent otrzymujący produkt Humira wykazuje utrzymujące się przez dłuższy czas lub nietypowe objawy podmiotowe i przedmiotowe zakażeń lub ogólnego pogorszenia stanu zdrowia, należy rozważyć możliwość rozpoznania występujących przeważnie zakażeń oportunistycznych.

### Reaktywacja zapalenia wątroby typu B

U pacjentów, przewlekłych nosicieli HBV, otrzymujących antagonistę TNF w tym produkt Humira, wystąpiła reaktywacja zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira, pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka zakażenia HBV należy poddać ocenie w kierunku oznak wcześniejszego zakażenia HBV. Nosicieli HBV, którzy wymagają leczenia produktem Humira, przez cały okres terapii i przez kilka miesięcy po jej zakończeniu należy dokładnie monitorować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych

czynnego zakażenia HBV. Brak wystarczających informacji o leczeniu pacjentów będących nosicielami wirusa HBV lekami przeciwwirusowymi w połączeniu z antagonistami TNF w celu zapobiegania reaktywacji HBV. U pacjentów, u których wystąpi reaktywacja zakażenia HBV należy zaprzestać podawania produktu Humira i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia podtrzymującego.

### Zaburzenia neurologiczne

Stosowanie antagonistów TNF, w tym produktu Humira, w rzadkich przypadkach wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych. Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie produktu Humira u pacjentów z zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego układu nerwowego, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły.

### Reakcje alergiczne

Nie informowano o poważnych alergicznych reakcjach niepożądanych w czasie podskórnego podawania produktu Humira w badaniach klinicznych. Podczas badań klinicznych niezbyt często obserwowano nienasilone reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem produktu Humira. Po wprowadzeniu leku do obrotu, bardzo rzadko informowano o poważnych reakcjach alergicznych, w tym anafilaksji po podaniu produktu Humira. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej poważnej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie produktu Humira i rozpocząć właściwe leczenie.

Oślonka igły strzykawki zawiera kauczuk naturalny (lateks). Może on powodować ciężkie reakcje alergiczne u pacjentów wrażliwych na lateks.

### Działanie immunosupresyjne

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

### Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W kontrolowanej części badań klinicznych leków z grupy antagonistów TNF, zaobserwowano więcej przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka u pacjentów otrzymujących lek z grupy antagonistów TNF w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. Jednakże przypadki te występowały rzadko. Ponadto ryzyko wystąpienia chłoniaka jest większe u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałym wysoce aktywnym procesem zapalnym, co komplikuje ocenę ryzyka. Przy obecnym stanie wiedzy nie można wykluczyć możliwości ryzyka wystąpienia chłoniaków lub innych nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych produktem z grupy antagonistów TNF.

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub pacjentów kontynuujących leczenie, u których wystąpił nowotwór złośliwy podczas stosowania produktu Humira. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność rozważając zastosowanie produktu Humira u tych pacjentów (patrz punkt 4.8).

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

## Reakcje hematologiczne

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

## Szczepienia

Podobne reakcje przeciwciał na standardową 23-walentną szczepionkę przeciw pneumokokowemu zapaleniu płuc oraz triwalentną szczepionkę przeciw grypie zaobserwowano w badaniu przeprowadzonym u 226 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, których leczono adalimumabem lub placebo. Brak jest informacji odnośnie wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących produkt Humira. Pacjenci leczeni produktem Humira mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem szczepionek żywych.

## Zastoinowa niewydolność serca

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

## Zjawiska autoimmunizacyjne

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

## Równoczesne podawanie antagonisty TNF i anakinry

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

## Operacje chirurgiczne

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

### Niedrożność jelita cienkiego

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

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

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

#### **4.6 Ciąża i laktacja**

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania produktu Humira w czasie ciąży.

W badaniu toksyczności wieku rozwojowego prowadzonym na małpach nie wskazano toksycznego działania na matkę, embriotoksyczności lub działania teratogennego. Nie są dostępne przedkliniczne dane o toksyczności pourodzeniowej i wpływie adalimumabu na płodność (patrz punkt 5.3).

Ze względu na hamujące działanie na  $TNF_{\alpha}$ , adalimumab podawany w okresie ciąży mógłby wpływać na prawidłową odpowiedź immunologiczną u noworodka. Nie zaleca się podawania adalimumabu w okresie ciąży. Kobietom w wieku reprodukcyjnym zaleca się bezwzględnie stosowanie odpowiednich metod zapobiegania ciąży i ich kontynuowanie przez co najmniej pięć miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu Humira.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy adalimumab wydziela się do mleka kobiecego lub wchłania do ustroju po spożyciu.

Ponieważ jednak ludzkie immunoglobuliny są wydzielane do mleka matki, dlatego kobietom nie wolno karmić piersią przez co najmniej pięć miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu Humira.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem leku na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Badania kliniczne

Produkt Humira badano u 5293 pacjentów w kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych przez okres do 60 miesięcy. W badaniach tych uczestniczyli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów o krótkim i długim przebiegu choroby oraz pacjenci z łuszczykowym zapaleniem stawów, z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i chorobą Leśniowskiego-Crohna. Dane w Tabeli 1 pochodzą z kontrolowanych badań klinicznych (I–IX, CLASSIC I, GAIN i CHARM) (opisanych w punkcie 5.1), w których brało udział 3271 pacjentów otrzymujących produkt Humira oraz 1809 pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą w okresie prowadzenia badania kontrolowanego.

Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w badaniach I–IX, CLASSIC I, GAIN i CHARM prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem grup kontrolnych wynosił 5,7% dla pacjentów przyjmujących produkt Humira i 5,3% dla pacjentów z grup kontrolnych.

Zdarzenia niepożądane, wskazujące przynajmniej na możliwy związek przyczynowy ze stosowaniem adalimumabu w badaniach I–IX, CLASSIC I, GAIN i CHARM, zarówno objawy kliniczne jak i wyniki badań laboratoryjnych, uszeregowano wg układów narządowych i częstości występowania (bardzo często  $\geq 1/10$ , często  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ , niezbyt często  $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$  i rzadko  $< 1/1\ 000$ ) w Tabeli 1 poniżej. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 1**  
**Działania niepożądane w badaniach klinicznych**

<b>Układ narządowy</b>	<b>Częstość występowania</b>	<b>Reakcje niepożądane</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	zakażenia dolnych dróg oddechowych (w tym zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli), zakażenia wirusowe (w tym grypa, zakażenia wirusem opryszczki), drożdżyca, zakażenia bakteryjne (w tym zakażenia dróg moczowych), zakażenia górnych dróg oddechowych
	Niezbyt często	zakażenia oportunistyczne (w tym gruźlica, histoplazmoza), posocznica, ropień, zakażenia stawów, zakażenia ran, zakażenia skóry (w tym zapalenie tkanki łącznej i liszajec), grzybice powierzchniowe (w tym skóry, paznokci i stóp)
	Rzadko	martwicze zapalenie powięzi, wirusowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie uchyłka
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Niezbyt często	brodawczak skóry
	Rzadko	chłoniak, guzy narządów mięszzowych (w tym piersi, jajnika, jądra), rak płaskokomórkowy skóry
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	limfopenia
	Niezbyt często	neutropenia (w tym agranulocytoza), leukopenia, zmniejszenie liczby płytek krwi, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, leukocytoza
	Rzadko	niedokrwistość aplastyczna, małopłytkowość samoistna
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	toczeń rumieniowaty układowy, obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość na leki, alergia sezonowa

	Rzadko	choroba posurowicza
Zaburzenia endokrynologiczne	Rzadko	zaburzenia gruczołu tarczowego (w tym wole)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	hipokaliemia, zwiększenie stężenia lipidów, zaburzenia łaknienia (w tym anoreksja), zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi
	Rzadko	hiperkalcemia
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	zaburzenia nastroju, niepokój (w tym nerwowość i pobudzenie)
Zaburzenia układu nerwowego	Często	zawroty głowy (w tym ośrodkowe zawroty głowy), bóle głowy, neurologiczne zaburzenia czucia (w tym parestezje)
	Niezbyt często	omdlenia, migrena, drżenia mięśniowe, zaburzenia snu
	Rzadko	stwardnienie rozsiane
Zaburzenia oka	Często	zakażenie, podrażnienie lub zapalenie oka
	Niezbyt często	zaburzenia widzenia, zaburzenia czucia ocznego
	Rzadko	zapalenie całej gałki ocznej, zapalenie tęczówki, jaskra
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	szumy uszne, dolegliwości uszne (w tym ból i obrzęk)
	Rzadko	utrata słuchu
Zaburzenia serca	Niezbyt często	niemiarowość, tachykardia, kołatanie
	Rzadko	zatrzymanie akcji serca, niewydolność tętnicy wieńcowej, dławica piersiowa, wysięk osierdziowy
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca, krwihak
	Rzadko	zwężenie naczyń, zwężenie aorty, zakrzepowe zapalenie żył, tętniak aorty
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	kaszel, ból jamy nosowo-gardłowej
	Niezbyt często	astma, duszność, dysfonia, przekrwienie nosa
	Rzadko	obrzęk płuc, obrzęk gardła, wysięk opłucnowy, zapalenie opłucnej

Zaburzenia żołądka i jelit	Często	biegunka, bóle brzucha, zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej, nudności
	Niezbyt często	krwotok z odbytnicy, zapalenie żołądka, wymioty, niestrawność, wzdęcie brzucha, zaparcia
	Rzadko	zapalenie trzustki, zwężenie jelitowe, zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit, zapalenie przełyku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
	Rzadko	martwica wątroby, zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	wysypka, zapalenie skóry i wyprysk, świąd, wypadanie włosów
	Niezbyt często	pokrzywka, łuszczyca, wybroczyny i zwiększenie występowania krwiałków podskórnych, plamica
	Rzadko	rumień wielopostaciowy, zapalenie tkanki podskórnej
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	bóle mięśniowo-szkieletowe
	Rzadko	rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	krwiomocz, zaburzenia czynności nerek, objawy ze strony pęcherza moczowego i cewki moczowej
	Rzadko	białkomocz, bóle nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	zaburzenia cyklu miesięczkowego i nieprawidłowe krwawienia z macicy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, zaczerwienienie lub świąd)
	Często	gorączka, zmęczenie (w tym astenia i złe samopoczucie)
	Niezbyt często	bóle w klatce piersiowej, obrzęki, objawy grypopodobne
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi, wydłużenie czasu kaolinowo-kefalinowego, obecność autoprzeciwciał
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	przypadkowe zranienia, zaburzenia gojenia



## Odczyn w miejscu wstrzyknięcia

W dwunastu kontrolowanych badaniach klinicznych, u 16% pacjentów leczonych produktem Humira wystąpiły odczyny w miejscu wstrzyknięcia (rumień i (lub) świąd, krwotok, ból lub obrzęk) w porównaniu do 10% pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą. Na ogół odczyny w miejscu wstrzyknięcia nie wymagały zaprzestania stosowania leku.

## Zakażenia

W dwunastu kontrolowanych badaniach klinicznych, współczynnik zakażeń wynosił 1,49 na pacjentorok u pacjentów leczonych produktem Humira oraz 1,42 na pacjentorok u pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą. Były to przede wszystkim zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli i zakażenia dróg moczowych. Większość pacjentów kontynuowała stosowanie produktu Humira po ustąpieniu zakażenia.

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

W kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych produktu Humira, zgłaszano ciężkie zakażenia (w tym zakażenia prowadzące do zgonu, które występowały rzadko) łącznie z doniesieniami o gruźlicy (w tym gruźlicy prosówkowej i pozapłucnej) oraz o inwazyjnych zakażeniach oportunistycznych (np. rozsiana histoplazmoza, zapalenie płuc spowodowane przez *Pneumocystis carinii*, aspergiloza i listerioza). Większość przypadków gruźlicy pojawiło się podczas pierwszych ośmiu miesięcy leczenia i może być wyrazem zaostrzenia utajonego procesu chorobowego.

## Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W czasie kontrolowanych badań w ramach dziesięciu badań klinicznych produktu Humira trwających co najmniej 12 tygodni (I–IX i CHARM) u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa lub chorobą Leśniowskiego-Crohna, obserwowany współczynnik występowania (95% przedział ufności) nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i rak skóry nie będący czerniakiem, wynosił 5,7 (3,3, 10,1) na 1000 pacjento-lat u 2887 pacjentów leczonych produktem Humira w porównaniu do współczynnika 4,1 (1,5, 10,9) na 1000 pacjento-lat u 1570 pacjentów z grup kontrolnych (mediana czasu trwania leczenia wynosiła 5,7 miesięcy u pacjentów leczonych produktem Humira oraz 5,5 miesięcy u pacjentów z grup kontrolnych). Współczynnik występowania (95% przedział ufności) raków skóry, nie będących czerniakiem, wynosił 7,6 (4,7, 12,4) na 1000 pacjento-lat u pacjentów leczonych produktem Humira oraz 2,0 (0,5, 8,2) na 1000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych. Z tych raków skóry, współczynniki występowania (95% przedział ufności) raków płaskokomórkowych wynosiły 2,4 (1,0, 5,7) na 1000 pacjento-lat u pacjentów leczonych produktem Humira i 0 na 1000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych. Współczynnik występowania (95% przedział ufności) chłoniaków wynosił 1,0 (0,2, 3,8) na 1000 pacjento-lat u pacjentów leczonych produktem Humira oraz 1,0 (0,1, 7,3) na 1000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych.

Gdy rozpatrywano łącznie części dziesięciu badań klinicznych (I–IX i CHARM), w których uczestniczyły grupy kontrolne oraz trwające obecnie badania otwarte stanowiące ich przedłużenie, o medianie czasu trwania wynoszącej około 2 lat, obejmujące 4843 pacjentów i ponad 13000 pacjento-lat terapii, obserwowany współczynnik występowania nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i raki skóry nie będące czerniakiem, wynosi około 13,6 na 1000 pacjento-lat. Obserwowany współczynnik występowania raków skóry nie będących czerniakiem wynosi około 9,0 na 1000 pacjento-lat, a zaobserwowany współczynnik występowania chłoniaków – około 1,2 na 1000 pacjento-lat.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu, od stycznia 2003, głównie u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, zgłaszany współczynnik występowania nowotworów złośliwych, innych niż

chłoniaki i raki skóry nie będące czerniakami, wynosi około 1,7 na 1000 pacjento-lat. Zgłaszane współczynniki występowania raków skóry nie będących czerniakami i chłoniaków wynoszą odpowiednio około 0,2 i 0,4 na 1000 pacjento-lat (patrz punkt 4.4).

#### Autoprzeciwciała

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

#### Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

*Badania kliniczne w reumatoidalnym zapaleniu stawów.* W kontrolowanych badaniach klinicznych reumatoidalnego zapalenia stawów (badania I-IV) zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) było podobne u pacjentów otrzymujących adalimumab lub placebo. U pacjentów z wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (czas trwania choroby mniej niż 3 lata) (badanie V), zwiększenie aktywności AlAT występowało częściej w ramieniu, w którym stosowano leczenie skojarzone (Humira/metotreksat) w porównaniu do ramienia, w którym stosowano metotreksat w monoterapii lub do ramienia, w którym stosowano produkt Humira w monoterapii.

*Badania kliniczne w łuszczycowym zapaleniu stawów.* Zwiększenie aktywności AlAT u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (badania VI-VII) występowało częściej niż u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, uczestniczących w badaniach klinicznych.

We wszystkich badaniach (I-VII) u pacjentów ze zwiększoną aktywnością AlAT nie obserwowano żadnych objawów i w większości przypadków zwiększenie aktywności było przejściowe i powracało do normy w czasie dalszego leczenia.

*Badania kliniczne w chorobie Leśniowskiego-Crohna.* W kontrolowanych badaniach klinicznych zwiększenie aktywności AlAT było podobne u pacjentów otrzymujących adalimumab lub placebo.

#### Dodatkowe reakcje niepożądane po wprowadzeniu produktu do obrotu lub w badaniach klinicznych fazy IV

W Tabeli 2 przedstawiono dodatkowe reakcje niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu lub w badaniach klinicznych fazy IV.

**Tabela 2**  
**Działania niepożądane po wprowadzeniu do obrotu i w badaniach klinicznych fazy IV**

<b>Układ narządowy</b>	<b>Reakcja niepożądana</b>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	reaktywacja zapalenia wątroby typu B
Zaburzenia układu nerwowego	zaburzenia demielinizacyjne (np. zapalenie nerwu wzrokowego)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	choroba śródmiąższowa płuc, w tym zwłóknienie płuc
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	zapalenie naczyń skóry

Zaburzenia układu immunologicznego	reakcja anafilaktyczna
------------------------------------	------------------------

#### 4.9 Przedawkowanie

W czasie badań klinicznych nie stwierdzono toksyczności wymagającej zmniejszenia dawki. Najwyższy oceniany poziom dawkowania to wielokrotna dawka dożylna 10 mg/kg mc.

### 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

#### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA17

##### Mechanizm działania

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

Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1, wartość IC<sub>50</sub> wynosi 1-2 x 10<sup>-10</sup> M).

##### Działanie farmakodynamiczne

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

Szybkie zmniejszenie aktywności białka C-reaktywnego obserwowano również u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

##### Badania kliniczne

###### Reumatoidalne zapalenie stawów

W badaniach klinicznych produkt Humira oceniono u ponad 3000 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Niektórych pacjentów leczono przez okres do 60 miesięcy. Skuteczność i bezpieczeństwo produktu Humira w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów oceniono w pięciu randomizowanych badaniach, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem grup kontrolnych.

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

W badaniu II oceniono 544 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu. Pacjenci byli w wieku  $\geq 18$  lat i w przeszłości byli bez powodzenia leczeni przynajmniej jednym lekiem przeciwreumatycznym zmniejszającym nasilenie choroby. Podawano im produkt Humira w dawce 20 lub 40 mg we wstrzyknięciu podskórnym co drugi tydzień i placebo w pozostałych tygodniach lub produkt Humira co tydzień przez 26 tygodni. Grupie nie otrzymującej leku podawano co tydzień placebo przez ten sam okres. Nie wolno było przyjmować innych leków przeciwreumatycznych zmniejszających nasilenie choroby.

W badaniu III oceniono 619 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu. Pacjenci byli w wieku  $\geq 18$  lat, skuteczność metotreksatu w dawce od 12,5 do 25 mg (10 mg, gdy nie tolerowali metotreksatu) raz w tygodniu była niedostateczna i dawka metotreksatu utrzymywana była na stałym poziomie 12,5 do 25 mg raz w tygodniu. W badaniu uczestniczyły trzy grupy. Pierwsza otrzymywała wstrzyknięcia placebo co tydzień przez 52 tygodnie. Druga otrzymywała 20 mg produktu Humira co tydzień przez 52 tygodnie. Trzecia grupa otrzymywała 40 mg produktu Humira co drugi tydzień oraz wstrzyknięcia placebo w pozostałych tygodniach. Następnie pacjenci byli włączeni do badania prowadzonego metodą otwartej próby, w którym kontynuowano podawanie produktu Humira 40 mg co drugi tydzień przez okres do 60 miesięcy.

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

W badaniu V oceniono 799 dorosłych pacjentów z czynnym wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (średni czas trwania choroby mniej niż 9 miesięcy) o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, którym nie podawano wcześniej metotreksatu. Przez 104 tygodnie w badaniu oceniono skuteczność skojarzonego leczenia produktem Humira 40 mg co drugi tydzień i metotreksatem, produktem Humira 40 mg co drugi tydzień w monoterapii oraz metotreksatem w monoterapii, w zmniejszaniu nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz szybkości postępu uszkodzenia stawów w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów.

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

#### Odpowiedź w skali ACR

Odsetek pacjentów leczonych produktem Humira, którzy uzyskali odpowiedzi 20, 50 i 70 w skali ACR był podobny w badaniach I, II i III. Wyniki uzyskane po podawaniu dawki 40 mg co drugi tydzień przedstawiono w Tabeli 3.

**Tabela 3: Odpowiedzi w skali ACR w badaniach z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo (odsetek pacjentów)**

Odpowiedź	Badanie I <sup>a**</sup>	Badanie II <sup>a**</sup>	Badanie III <sup>a**</sup>
-----------	--------------------------	---------------------------	----------------------------

	Placebo/ MTX <sup>c</sup> n=60	Humira <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup> n=63	Placebo n=110	Humira <sup>b</sup> n=113	Placebo/MTX <sup>c</sup> n=200	Humira <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup> n=207
ACR 20						
6 miesięcy	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 miesięcy	NA	NA	NA	NA	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 miesięcy	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 miesięcy	NA	NA	NA	NA	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 miesięcy	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 miesięcy	NA	NA	NA	NA	4,5%	23,2%

<sup>a</sup> Badanie I w 24. tygodniu, badanie II w 26. tygodniu, badanie III w 24. i 52. tygodniu

<sup>b</sup> 40 mg produktu Humira podawane co drugi tydzień

<sup>c</sup> MTX = metotreksat

NA = nie dotyczy

\*\*p < 0,01, Humira w porównaniu z placebo

W badaniach I-IV wszystkie składniki kryteriów odpowiedzi w skali ACR (liczba bolesnych i opuchniętych stawów, ocena aktywności choroby i dolegliwości bólowych przez lekarza i przez pacjenta, współczynnik niepełnosprawności (HAQ) oraz wartości CRP (mg/100 ml)) poprawiły się w tygodniu 24. lub 26. w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. W badaniu III poprawa utrzymywała się do 52. tygodnia włącznie. Ponadto, wskaźnik odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR utrzymywał się u większości pacjentów obserwowanych do 104. tygodnia uczestnictwa w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby. 114 z 207 pacjentów kontynuowało leczenie produktem Humira 40 mg co drugi tydzień przez 60 miesięcy. Spośród nich u 86, 72 i 41 pacjentów odpowiedź w skali ACR wynosiła odpowiednio 20/50/70 w 60. miesiącu.

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

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

W badaniu V z udziałem pacjentów z wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którym nie podawano wcześniej metotreksatu, leczenie skojarzone produktem Humira i metotreksatem doprowadziło w 52. tygodniu do szybszej i istotnie większej odpowiedzi na leczenie w skali ACR niż metotreksat stosowany w monoterapii i produkt Humira w monoterapii. Odpowiedzi te utrzymywały się w 104. tygodniu (patrz Tabela 4).

**Tabela 4: Odpowiedzi w skali ACR w badaniu V  
(odsetek pacjentów)**

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

p<sup>a</sup> - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia metotreksatem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego produktem Humira i metotreksatem.

p<sup>b</sup> - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia produktem Humira w monoterapii oraz leczenia skojarzonego produktem Humira i metotreksatem.

p<sup>c</sup> - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia produktem Humira w monoterapii oraz leczenia metotreksatem w monoterapii.

W 52. tygodniu, 42,9% pacjentów, którzy otrzymywali leczenie skojarzone produktem Humira i metotreksatem, osiągnęło stan remisji klinicznej (DAS28 < 2,6) w porównaniu do 20,6% pacjentów, którzy otrzymywali metotreksat w monoterapii i 23,4% pacjentów, którzy otrzymywali produkt Humira w monoterapii. Leczenie skojarzone produktem Humira i metotreksatem przewyższało pod względem klinicznym i statystycznym stosowanie metotreksatu (p < 0,001) i produktu Humira w monoterapii (p < 0,001), jeśli idzie o osiągnięcie małego nasilenia choroby u pacjentów z niedawno rozpoznany umiarkowanym i ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów. Odpowiedź na obydwa rodzaje monoterapii była podobna (p = 0,447).

### Odpowiedź radiologiczna

W badaniu III, w którym średni czas trwania reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów leczonych produktem Humira wynosił około 11 lat, strukturalne uszkodzenie stawów oceniano radiologicznie i opisywano jako zmianę w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharp i jej składnikach, skali oceny nadzerek oraz skali oceny zwężenia szpar stawowych. Po 6 i 12 miesiącach pacjenci leczeni produktem Humira i metotreksatem wykazywali w badaniu radiologicznym statystycznie znamienne mniejszy postęp zmian niż pacjenci otrzymujący wyłącznie metotreksat (patrz Tabela 5). Dane uzyskane w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby wskazują, że zmniejszenie szybkości postępowania uszkodzenia strukturalnego utrzymywało się przez 60 miesięcy w tej podgrupie pacjentów. 113/207 pacjentów pierwotnie leczonych produktem Humira 40 mg co drugi tydzień oceniano radiologicznie po 5 latach. Spośród tych pacjentów 66 nie wykazało postępów uszkodzenia strukturalnego, co definiowano jako zmianę w całkowitej skali Sharp – TSS (ang. Total Sharp Score) wynoszącą zero lub mniej.

**Tabela 5: Średnie zmiany w badaniu radiologicznym w okresie 12 miesięcy w badaniu III**

	Placebo/ MTX <sup>a</sup>	HUMIRA/MTX 40 mg co drugi tydzień	Placebo/MTX- HUMIRA/MTX (95% przedział ufności <sup>b</sup> )	Wartość p
Całkowita skala Sharp	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 <sup>c</sup>
Skala oceny nadzerek	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
Skala oceny - ZSS <sup>d</sup>	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

<sup>a</sup> MTX = metotreksat

<sup>b</sup> 95% przedziały ufności dla różnic w zmianie punktacji między metotreksatem i produktem Humira

<sup>c</sup> na podstawie analizy rang

<sup>d</sup> ZSS – zwężenie szpar stawowych

W badaniu V, strukturalne uszkodzenie stawów oceniano radiologicznie i opisywano jako zmianę w modyfikowanej całkowitej skali Sharp (patrz Tabela 6).

**Tabela 6: Średnie zmiany w badaniu radiologicznym w 52. tygodniu w badaniu V**

	MTX n=257 (95% przedział ufności)	Humira n=274 (95% przedział ufności)	Humira/MTX n=268 (95% przedział ufności)	Wartość p <sup>a</sup>	Wartość p <sup>b</sup>	Wartość p <sup>c</sup>
Całkowita skala Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Skala	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001

oceny nadżerek						
Skala oceny ZSS	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

p<sup>a</sup> - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia metotreksatem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego produktem Humira i metotreksatem.

p<sup>b</sup> - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia produktem Humira w monoterapii oraz leczenia skojarzonego produktem Humira i metotreksatem.

p<sup>c</sup> - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia produktem Humira w monoterapii oraz leczenia metotreksatem w monoterapii.

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

### Jakość życia i sprawność fizyczna

Związaną ze stanem zdrowia jakością życia i sprawność fizyczną oceniano przy pomocy wskaźnika niepełnosprawności „Kwestionariusza oceny stanu zdrowia” (ang. HAQ) w czterech oryginalnych odpowiednio i prawidłowo kontrolowanych badaniach klinicznych i stanowiło to określony wcześniej główny punkt końcowy w 52. tygodniu badania III. Wszystkie dawki/schematy dawkowania produktu Humira w wymienionych czterech badaniach doprowadziły w 6. miesiącu do istotnej statystycznie większej poprawy wyjściowego wskaźnika niepełnosprawności HAQ w porównaniu do placebo, a w badaniu III to samo zaobserwowano w 52. tygodniu. Punktacja „Skróconego formularza oceny stanu zdrowia” (SF 36) dla wszystkich dawek/schematów dawkowania produktu Humira w wymienionych czterech badaniach potwierdza te wyniki. Uzyskano statystycznie istotną „Punktację zbiorczą badania fizykalnego” (PCS) oraz statystycznie istotną punktację dotyczącą dolegliwości bólowych i witalności dla dawki 40 mg co drugi tydzień. Stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie męczliwości mierzonej w punktacji oceny czynnościowej leczenia chorób przewlekłych (FACIT) we wszystkich trzech badaniach, w których to oceniano (badania I, III i IV).

W badaniu III, prowadzonym metodą otwartej próby, związana z leczeniem poprawa stanu czynnościowego utrzymywała się do 260. tygodnia włącznie (60 miesięcy). Poprawę jakości życia mierzono do 156. tygodnia (36 miesięcy) i w okresie tym stwierdzono utrzymywanie się poprawy.

W badaniu V, poprawa wskaźnika niepełnosprawności HAQ oraz składowa badania fizykalnego punktacji SF 36 wykazały w 52. tygodniu większą poprawę ( $p < 0,001$ ) w przypadku leczenia skojarzonego produktem Humira i metotreksatem niż w przypadku stosowania metotreksatu w monoterapii i produktu Humira w monoterapii. Poprawa ta utrzymywała się do 104. tygodnia włącznie.

### Łuszczycowe zapalenie stawów

U pacjentów z czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, badano stosowanie produktu Humira 40 mg co drugi tydzień w dwóch badaniach klinicznych z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo - badanie VI i VII. W badaniu VI, trwającym 24 tygodnie leczeniu poddano 313 dorosłych pacjentów, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne. Około 50% tych pacjentów przyjmowało metotreksat. W badaniu VII, trwającym 12 tygodni, leczeniu poddano 100 pacjentów, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leki przeciwreumatyczne zmniejszające nasilenie choroby.

Dowody potwierdzające skuteczność produktu Humira u pacjentów z artropatią łuszczycową przypominającą zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa są niewystarczające ze względu na małą liczbę badanych pacjentów (patrz Tabela 7).

**Tabela 7: Odpowiedź w skali ACR w badaniach luszczycowego zapalenia stawów z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo (odsetek pacjentów)**

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

\*\*\* -  $p < 0,001$  dla wszystkich porównań między produktem Humira i placebo

\* -  $p < 0,05$  dla wszystkich porównań między produktem Humira i placebo

N/A - nie dotyczy

W badaniu VI odpowiedzi w skali ACR były podobne w przypadku równoczesnego leczenia metotreksatem i bez takiego leczenia. W 24. tygodniu, pacjenci leczeni produktem Humira wykazali poprawę sprawności fizycznej ocenianej przy pomocy HAQ i „Skróconego formularza oceny stanu zdrowia” (SF 36) w stosunku do stanu wyjściowego.

#### Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

W dwóch randomizowanych, trwających 24 tygodnie, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą oceniano produkt Humira 40 mg podawany co drugi tydzień u 393 pacjentów z czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (przed przystąpieniem do badania średnia punktowa ocena aktywności choroby [wskaźnik aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa Bath (BASDAI)] wynosiła 6,3 we wszystkich grupach), u których odpowiedź na stosowane tradycyjnie leczenie była niezadowolająca. 79 (20,1%) pacjentów leczono równocześnie łagodzącymi chorobę lekami przeciwreumatycznymi, a 37 (9,4%) pacjentów – glikokortykosteroidami. Po okresie próby ślepej nastąpiła faza otwarta, w której pacjenci otrzymywali produkt Humira 40 mg podskórnie co drugi tydzień przez dodatkowy okres do 28 tygodni. Uczestnicy badania ( $n = 215$ , 54,7%), u których nie uzyskano odpowiedzi 20 w skali ASAS w 12. lub 16. lub 20. tygodniu otrzymywali w rozpoczętej wcześniej próbie otwartej adalimumab 40 mg podskórnie co drugi tydzień, a następnie traktowano ich jako nie odpowiadających na leczenie w analizach statystycznych podwójnie ślepej próby.

W większym badaniu (VIII) z udziałem 315 pacjentów, wyniki wykazały statystycznie istotną poprawę objawów przedmiotowych i podmiotowych zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u pacjentów leczonych produktem Humira w porównaniu do placebo. Istotną poprawę obserwowano po raz pierwszy w drugim tygodniu i utrzymywała się ona przez 24 tygodnie (Tabela 8).

**Tabela 8: Odpowiedzi skuteczności w badaniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa kontrolowanym placebo – badanie VIII  
Zmniejszenie nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych**

Odpowiedź	Placebo n=107	Humira n=208
ASAS <sup>a</sup> 20		
2. tydzień	16%	42%***
12. tydzień	21%	58%***
24. tydzień	19%	51%***
ASAS 50		



2. tydzień	3%	16%***
12. tydzień	10%	38%***
24. tydzień	11%	35%***
ASAS 70		
2. tydzień	0%	7%**
12. tydzień	5%	23%***
24. tydzień	8%	24%***
BASDAI <sup>b</sup> 50		
2. tydzień	4%	20%***
12. tydzień	16%	45%***
24. tydzień	15%	42%***

\*\*\*, \*\* Statystycznie istotne, gdy  $p < 0,001$ ,  $< 0,01$  dla wszystkich porównań między produktem Humira a placebo w 2., 12. i 24. tygodniu.

<sup>a</sup> Oceny w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa

<sup>b</sup> Wskaźnik aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa Bath

Pacjenci leczeni produktem Humira wykazywali istotnie większą poprawę w 12. tygodniu, która utrzymywała się do 24. tygodnia włącznie, mierzoną zarówno SF36, jak i kwestionariuszem jakości życia w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ASQoL).

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

#### Choroba Leśniowskiego-Crohna

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Humira oceniano u ponad 1400 pacjentów z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna o umiarkowanie nasilonym i ciężkim przebiegu [„Wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna” (ang. CDAI)  $\geq 220$  i  $\leq 450$ ] w randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych metodą podwójnie ślepej próby. 478 pacjentów włączonych do badania (32%) określono jako mających ciężką postać choroby (CDAI  $> 300$  oraz jednoczesne stosowanie kortykosteroidu i (lub) leków immunosupresyjnych), co odpowiada populacji określonej we wskazaniu (patrz punkt 4.1). Dozwolone było jednoczesne stosowanie stałych dawek aminosalicylanów, kortykosteroidów i (lub) leków immunomodulujących i 79% pacjentów kontynuowało przyjmowanie co najmniej jednego z tych leków.

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

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

Współczynniki remisji i odpowiedzi na leczenie w badaniach CLASSIC I i GAIN przedstawiono w Tabeli 9.

**Tabela 9: Indukcja remisji klinicznej i odpowiedzi na leczenie  
(odsetek pacjentów)**

	CLASSIC I: Pacjenci nie leczeni wcześniej infliksymabem			GAIN: Pacjenci leczeni wcześniej infliksymabem	
	Placebo N=74	Humira 80/40 mg N=75	Humira 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Humira 160/80 mg N=159
4. tydzień					
Remisja kliniczna	12%	24%	36%*	7%	21%*
Odpowiedź kliniczna (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

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

\* p < 0,001

\*\* p < 0,01

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

W badaniu CHARM, w 4. tygodniu odpowiedź kliniczna wystąpiła u 58% (499/854) pacjentów, których oceniono w analizie pierwotnej. Spośród pacjentów wykazujących odpowiedź kliniczną w 4. tygodniu u 48% zastosowano wcześniej inne leczenie antagonistą TNF. Współczynniki utrzymywania się remisji i odpowiedzi na leczenie przedstawiono w Tabeli 10. Wyniki remisji klinicznej utrzymywały się na względnie stałym poziomie niezależnie od uprzednio zastosowanego leku z grupy antagonistów TNF.

**Tabela 10: Utrzymywanie się remisji klinicznej i odpowiedzi na leczenie  
(odsetek pacjentów)**

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

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

\*\* p < 0,02 dla produktu Humira w porównaniu do placebo, porównanie parami odsetków

<sup>a</sup> Spośród pacjentów przyjmujących początkowo kortykosteroidy.

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

## Jakość życia

W badaniach CLASSIC I i GAIN, statystycznie istotną poprawę całkowitej punktacji w swoim dla choroby kwestionariuszu (ang. IBDQ) osiągnięto w 4. tygodniu u pacjentów losowo przydzielonych do grup otrzymujących produkt Humira w dawkach 80/40 mg i 160/80 mg w porównaniu do placebo. Poprawę obserwowano, w 26. i 56. tygodniu w badaniu CHARM oraz w grupach leczonych adalimumabem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo.

## Immunogenność

Tworzenie przeciwciał przeciw adalimumabowi jest związane ze zwiększeniem klirensu i zmniejszeniem skuteczności adalimumabu. Nie stwierdzono wyraźnej korelacji między obecnością przeciwciał przeciw adalimumabowi i zdarzeniami niepożądanymi.

Pacjentów w badaniach I, II i III poddawano w okresie od 6. do 12. miesiąca wielokrotnym badaniom na obecność przeciwciał przeciw adalimumabowi. W tych badaniach, służących rejestracji leku, przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 58/1053 (5,5%) pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu do 2/370 (0,5%) otrzymujących placebo. U pacjentów nie otrzymujących równocześnie metotreksatu współczynnik częstości występowania wynosił 12,4% w porównaniu do 0,6%, gdy adalimumab był stosowany jako dodatek do metotreksatu.

U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 38 z 376 pacjentów (10%) leczonych adalimumabem. U pacjentów nie stosujących jednocześnie metotreksatu współczynnik częstości występowania wynosił 13,5% (24/178 pacjentów) w porównaniu do 7% (14 z 198 pacjentów) kiedy adalimumab dodano do leczenia metotretksatem.

U pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów przeciwciała stwierdzono u 17 z 204 pacjentów (8,3%) leczonych adalimumabem. U pacjentów nie stosujących jednocześnie metotreksatu, częstość występowania wynosiła 16/185 (8,6%) w porównaniu do 1/19 (5,3%) kiedy adalimumab dodano do leczenia metotretksatem.

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

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

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

Po podaniu podskórnym 40 mg produktu Humira co drugi tydzień u pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarym wynosiło około 5 µg/ml (gdy nie podawano równocześnie metotreksatu) oraz 8 do 9 µg/ml (gdy podawano równocześnie metotretksat). Po podawaniu podskórnym dawki 20, 40 i 80 mg co drugi tydzień i co tydzień minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarym wzrastało w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki.

U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, w okresie indukcji, to znaczy po podaniu dawki nasycającej wynoszącej 80 mg produktu Humira w tygodniu 0, następnie 40 mg produktu Humira w 2. tygodniu, minimalne stężenia adalimumabu w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki wynosiły około 5,5 µg/ml. W okresie indukcji po podaniu dawki nasycającej wynoszącej 160 mg produktu Humira w tygodniu 0, następnie 80 mg produktu Humira w 2. tygodniu, minimalne stężenia adalimumabu w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki wynosiły około 12 µg/ml. Średnie minimalne stężenia w stanie stacjonarnym wynoszące około 7 µg/ml obserwowano u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, którzy otrzymywali dawkę podtrzymującą wynoszącą 40 mg produktu Humira co drugi tydzień.

Analizy farmakokinetyczne populacji uwzględniające dane od ponad 1300 pacjentów chorych na RZS ujawniły tendencję do zwiększania się pozornego klirensu wraz ze zwiększeniem masy ciała. Po uwzględnieniu różnic w masie ciała, wydaje się, że płeć i wiek mają minimalny wpływ na klirens adalimumabu. Zaobserwowano, że stężenie wolnego adalimumabu w surowicy (nie związanego z przeciwciałami przeciw adalimumabowi, AAA) było niższe u pacjentów, u których można było zmierzyć stężenie AAA. Nie badano stosowania produktu Humira u dzieci oraz u pacjentów z niewydolnością czynności wątroby lub nerek.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol  
Kwas cytrynowy jednowodny  
Sodu cytrynian  
Sodu diwodorofosforan dwuwodny  
Disodu fosforan dwuwodny  
Sodu chlorek  
Polisorbat 80  
Sodu wodorotlenek  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

### **6.3 Okres trwałości**

18 miesięcy

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Przechowywać wstrzykiwacz w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym. Nie zamrażać.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu do jednorazowego użytku do stosowania przez pacjenta.

Opakowania zawierają:

- 1 wstrzykiwacz i 1 gazik nasączony alkoholem, w blistrze.
- 2 wstrzykiwacze, każdy z 1 gazikiem nasączonym alkoholem, w blistrze.
- 4 wstrzykiwacze, każdy z 1 gazikiem nasączonym alkoholem, w blistrze.
- 6 wstrzykiwaczy, każdy z 1 gazikiem nasączonym alkoholem, w blistrze.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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

## **7. PODMIOT OPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Abbott Laboratories Ltd.  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Wielka Brytania

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/03/256/007  
EU/1/03/256/008  
EU/1/03/256/009  
EU/1/03/256/010

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

8 września 2003

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

{MM/RRRR}

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA(Y) SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ(YCH) ORAZ WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

**A. WYTWÓRCA(Y) SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ(YCH)  
ORAZ WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy substancji biologicznie czynnej

Abbott Bioresearch Center  
100 Research Drive  
Worcester  
MA 01605  
USA

i

Abbott Biotechnology Ltd.  
Road No. 2, Km. 59.2  
Barceloneta  
Puerto Rico 00617

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Abbott Biotechnology Deutschland GmbH  
Max-Planck-Ring 2  
D-65205 Wiesbaden  
Niemcy

**B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

• **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

• **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I  
SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy.

• **INNE WARUNKI**

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i dodatkowych działań dotyczących monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego wyszczególnionych w planie monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii.

Należy przedstawić aktualny plan zarządzania ryzykiem zgodny z wytycznymi CHMP odnośnie systemów zarządzania ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien składać okresowe raporty dotyczące bezpieczeństwa co 6 miesięcy.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**



## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań  
Adalimumab

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Jedna fiolka 0,8 ml zawiera 40 mg adalimumabu

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: mannitol, kwas cytrynowy jednowodny, sodu cytrynian, sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, polisorbit 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań. Dalsze informacje, patrz ulotka dla pacjenta.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

1 fiolka zawiera 40 mg adalimumabu  
1 jałowa strzykawka z zamocowaną igłą  
2 gaziki nasączone alkoholem

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Do wstrzykiwań podskórnych.

Przed użyciem przeczytać ulotkę dla pacjenta.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności: {MM/RRRR}

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce. Przechowywać fiolkę w pudełku tekturowym.  
Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Abbott Laboratories Ltd.  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Wielka Brytania

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/03/256/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii:

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Humira 40 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZONYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**TEKST NA SPODZIE TACKI**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań  
Adalimumab

Przechowywać w lodówce.

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Abbott Laboratories Ltd.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności: {MM/RRRR}

**4. NUMER SERII**

Nr serii:

**5. INNE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZONYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA FIOLCIE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA**

Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań  
Do wstrzykiwań podskórnych

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności: {MM/RRRR}

**4. NUMER SERII**

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

40 mg/0,8 ml

**6. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce  
Adalimumab

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Jedna ampułko-strzykawka 0,8 ml zawiera 40 mg adalimumabu

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: mannitol, kwas cytrynowy jednowodny, sodu cytrynian, sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, polisorbit 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań. Dalsze informacje, patrz ulotka dla pacjenta.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

1 ampułko-strzykawka zawiera 40 mg adalimumabu  
1 gazik nasączony alkoholem

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Do wstrzykiwań podskórnych.

Przed użyciem przeczytać ulotkę dla pacjenta.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności: {MM/RRRR}

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce. Przechowywać strzykawkę w pudełku tekturowym.  
Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Abbott Laboratories Ltd.  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Wielka Brytania

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/03/256/002

**13. NUMER SERII**

Nr serii:

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Humira 40 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce  
Adalimumab

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Jedna ampułko-strzykawka 0,8 ml zawiera 40 mg adalimumabu

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: mannitol, kwas cytrynowy jednowodny, sodu cytrynian, sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, polisorbit 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań. Dalsze informacje, patrz ulotka dla pacjenta.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

2 ampułko-strzykawki zawierające po 40 mg adalimumabu każda  
2 gaziki nasączone alkoholem

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Do wstrzykiwań podskórnych.

Przed użyciem przeczytać ulotkę dla pacjenta.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności: {MM/RRRR}

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce. Przechowywać strzykawkę w pudełku tekturowym.  
Nie zamrażać.



**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Abbott Laboratories Ltd.  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Wielka Brytania

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/03/256/003

**13. NUMER SERII**

Nr serii:

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Humira 40 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce  
Adalimumab

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Jedna ampułko-strzykawka 0,8 ml zawiera 40 mg adalimumabu

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: mannitol, kwas cytrynowy jednowodny, sodu cytrynian, sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, polisorbit 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań. Dalsze informacje, patrz ulotka dla pacjenta.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

4 ampułko-strzykawki zawierające po 40 mg adalimumabu każda  
4 gaziki nasączone alkoholem

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Do wstrzykiwań podskórnych.

Przed użyciem przeczytać ulotkę dla pacjenta.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności: {MM/RRRR}

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce. Przechowywać strzykawkę w pudełku tekturowym.  
Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Abbott Laboratories Ltd.  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Wielka Brytania

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/03/256/004

**13. NUMER SERII**

Nr serii:

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Humira 40 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce  
Adalimumab

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Jedna ampułko-strzykawka 0,8 ml zawiera 40 mg adalimumabu

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: mannitol, kwas cytrynowy jednowodny, sodu cytrynian, sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, polisorbit 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań. Dalsze informacje, patrz ulotka dla pacjenta.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

6 ampułko-strzykawek zawierających po 40 mg adalimumabu każda  
6 gazików nasączonych alkoholem

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Do wstrzykiwań podskórnych.

Przed użyciem przeczytać ulotkę dla pacjenta.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności: {MM/RRRR}

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce. Przechowywać strzykawkę w pudełku tekturowym.  
Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Abbott Laboratories Ltd.  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Wielka Brytania

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/03/256/005

**13. NUMER SERII**

Nr serii:

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Humira 40 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZONYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**TEKST NA SPODZIE TACKI**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce  
Adalimumab

Przechowywać w lodówce.

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Abbott Laboratories Ltd.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności: {MM/RRRR}

**4. NUMER SERII**

Nr serii:

**5. INNE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZONYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA STRZYKAWCE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA**

Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań  
Do wstrzykiwań podskórnych

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności: {MM/RRRR}

**4. NUMER SERII**

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

40 mg/0,8 ml

**6. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z igłą w osłonie zabezpieczającej  
Adalimumab

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Jedna ampułko-strzykawka 0,8 ml z igłą w osłonie zabezpieczającej zawiera 40 mg adalimumabu

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: mannitol, kwas cytrynowy jednowodny, sodu cytrynian, sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, polisorbit 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań. Dalsze informacje, patrz ulotka dla pacjenta.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

1 ampułko-strzykawka zawiera 40 mg adalimumabu  
1 gazik nasączony alkoholem

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Do wstrzykiwań podskórnych.

Przed użyciem przeczytać ulotkę dla pacjenta.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności: {MM/RRRR}

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce. Przechowywać strzykawkę w pudełku tekturowym.  
Nie zamrażać.



**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Abbott Laboratories Ltd.  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Wielka Brytania

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/03/256/006

**13. NUMER SERII**

Nr serii:

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Humira 40 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZONYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**TEKST NA SPODZIE TACKI**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z igłą w osłonie zabezpieczającej  
Adalimumab

Przechowywać w lodówce.

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Abbott Laboratories Ltd.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności: {MM/RRRR}

**4. NUMER SERII**

Nr serii:

**5. INNE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZONYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA STRZYKAWCE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA**

Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań  
Do wstrzykiwań podskórnych

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności: {MM/RRRR}

**4. NUMER SERII**

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

40 mg/0,8 ml

**6. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu  
Adalimumab

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Jeden wstrzykiwacz 0,8 ml zawiera 40 mg adalimumabu

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: mannitol, kwas cytrynowy jednowodny, sodu cytrynian, sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, polisorbit 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań. Dalsze informacje, patrz ulotka dla pacjenta.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

1 wstrzykiwacz zawiera 40 mg adalimumabu  
1 gazik nasączony alkoholem

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Do wstrzykiwań podskórnych.

Przed użyciem przeczytać ulotkę dla pacjenta.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności: {MM/RRRR}

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce. Przechowywać wstrzykiwacz w pudełku tekturowym.  
Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Abbott Laboratories Ltd.  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Wielka Brytania

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/03/256/007

**13. NUMER SERII**

Nr serii:

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Humira 40 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu  
Adalimumab

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Jeden wstrzykiwacz 0,8 ml zawiera 40 mg adalimumabu

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: mannitol, kwas cytrynowy jednowodny, sodu cytrynian, sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, polisorbat 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań. Dalsze informacje, patrz ulotka dla pacjenta.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

2 wstrzykiwacze zawierające po 40 mg adalimumabu każdy  
2 gaziki nasączone alkoholem

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Do wstrzykiwań podskórnych.

Przed użyciem przeczytać ulotkę dla pacjenta.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności: {MM/RRRR}

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce. Przechowywać wstrzykiwacz w pudełku tekturowym.  
Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Abbott Laboratories Ltd.  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Wielka Brytania

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/03/256/008

**13. NUMER SERII**

Nr serii:

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Humira 40 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu  
Adalimumab

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Jeden wstrzykiwacz 0,8 ml zawiera 40 mg adalimumabu

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: mannitol, kwas cytrynowy jednowodny, sodu cytrynian, sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, polisorbit 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań. Dalsze informacje, patrz ulotka dla pacjenta.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

4 wstrzykiwacze zawierające po 40 mg adalimumabu każdy  
4 gaziki nasączone alkoholem

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Do wstrzykiwań podskórnych.

Przed użyciem przeczytać ulotkę dla pacjenta.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności: {MM/RRRR}

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce. Przechowywać wstrzykiwacz w pudełku tekturowym.  
Nie zamrażać.



**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Abbott Laboratories Ltd.  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Wielka Brytania

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/03/256/009

**13. NUMER SERII**

Nr serii:

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Humira 40 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu  
Adalimumab

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Jeden wstrzykiwacz 0,8 ml zawiera 40 mg adalimumabu

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: mannitol, kwas cytrynowy jednowodny, sodu cytrynian, sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, polisorbit 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań. Dalsze informacje, patrz ulotka dla pacjenta.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

6 wstrzykiwaczy zawierających po 40 mg adalimumabu każdy  
6 gazików nasączonych alkoholem

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Do wstrzykiwań podskórnych.

Przed użyciem przeczytać ulotkę dla pacjenta.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności: {MM/RRRR}

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce. Przechowywać wstrzykiwacz w pudełku tekturowym.  
Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Abbott Laboratories Ltd.  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Wielka Brytania

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/03/256/010

**13. NUMER SERII**

Nr serii:

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Humira 40 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZONYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**TEKST NA SPODZIE TACKI**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu  
Adalimumab

Przechowywać w lodówce.

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Abbott Laboratories Ltd.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności: {MM/RRRR}

**4. NUMER SERII**

Nr serii:

**5. INNE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZONYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA WSTRZYKIWACZ**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA**

Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań  
Do wstrzykiwań podskórnych

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności: {MM/RRRR}

**4. NUMER SERII**

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

40 mg/0,8 ml

**6. INNE**

**TEKST NALEPEK PRZYPOMINAJĄCYCH O DACIE PRZYJĘCIA NASTĘPNEJ DAWKI  
(dołączony do opakowania)**

Humira

Wkleić nalepki do kalendarza, aby pamiętać o dacie przyjęcia następnej dawki leku.

**TEKST KARTY INFORMACYJNEJ DLA PACJENTA (nie dołączony do opakowania i nie będący częścią ulotki dla pacjenta)**

**Karta informacyjna dla pacjenta leczonego produktem Humira**

Karta ta zawiera ważne informacje o bezpieczeństwie stosowania leku, o których należy pamiętać przed rozpoczęciem stosowania leku Humira i w czasie leczenia.

- Kartę tę należy pokazać każdemu lekarzowi biorącemu udział w leczeniu pacjenta.

**Zakażenia**

Humira zwiększa zagrożenie wystąpienia zakażeń. Zakażenia mogą rozwijać się szybciej i mieć cięższy przebieg. Dotyczy to także gruźlicy.

*Przed rozpoczęciem stosowania leku Humira:*

- Nie wolno stosować leku Humira w przypadku ciężkiego zakażenia.
- Pacjent musi zostać poddany badaniom wykluczającym gruźlicę. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o przebytej w przeszłości gruźlicy lub bliskim kontakcie z osobami chorymi na gruźlicę. Poniżej należy wpisać daty ostatnich badań profilaktycznych w celu wykluczenia gruźlicy.

Próba tuberkulinowa: \_\_\_\_\_

Rtg klatki piersiowej: \_\_\_\_\_

*W czasie stosowania leku Humira:*

- W przypadku wystąpienia objawów wskazujących na zakażenie takich, jak gorączka, uporczywy kaszel, utrata masy ciała lub apatia należy natychmiast zgłosić się do lekarza.

**Niewydolność serca**

*Przed rozpoczęciem stosowania leku Humira:*

- Leku Humira nie wolno stosować w przypadku umiarkowanej lub ciężkiej niewydolności serca.

*W czasie stosowania leku Humira:*

- W przypadku wystąpienia objawów niewydolności serca (duszność lub obrzęki stóp) należy natychmiast zgłosić się do lekarza.

**Daty przyjmowania leku Humira:**

Pierwsze wstrzyknięcie: \_\_\_\_\_

Następne wstrzyknięcia: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

- Więcej informacji znaleźć można w ulotce dla pacjenta.
- Podczas wizyty u lekarza należy mieć przy sobie spis wszystkich innych przyjmowanych leków.

Imię i nazwisko pacjenta: \_\_\_\_\_

Imię i nazwisko lekarza: \_\_\_\_\_

Numer telefonu lekarza: \_\_\_\_\_

- Kartę należy przechowywać przez 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku Humira, ponieważ działania niepożądane mogą wystąpić długo po zakończeniu leczenia.

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**



## ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

**Humira 40 mg** roztwór do wstrzykiwań w fiolce  
Adalimumab

### Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz przekaze pacjentowi „Kartę informacyjną dla pacjenta” zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie stosowania leku, o których należy pamiętać przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia. Kartę informacyjną dla pacjenta należy zachować wraz z ulotką dla pacjenta.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet gdy objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

### Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Humira i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Humira
3. Jak stosować lek Humira
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Humira
6. Inne informacje

## 1. CO TO JEST LEK HUMIRA I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Humira przeznaczona jest do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Jest lekiem, który zmniejsza nasilenie procesu zapalnego w tych chorobach. Substancja czynna – adalimumab – jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym otrzymanym z hodowli komórkowej. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które rozpoznają inne swoiste białka i wiążą się z nimi. Adalimumab wiąże się ze swoistym białkiem (czynnik martwicy nowotworów – TNF $\alpha$ ), które występuje w zwiększonym stężeniu w chorobach zapalnych takich jak, reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów i zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa.

### Reumatoidalne zapalenie stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów. W przypadku czynnego, umiarkowanego nasilonego lub ciężkiego reumatoidalnego zapalenia stawów, pacjentom można najpierw podawać inne leki zmniejszające nasilenie objawów choroby takie, jak metotreksat. W razie braku zadowalającej poprawy w odpowiedzi na te leki, pacjenci otrzymują lek Humira w celu leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów. Wykazano również, że lek Humira spowalnia szybkość rozwoju uszkodzeń stawów spowodowanych przez chorobę i powoduje poprawę stanu czynnościowego.

Lek Humira można również stosować w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego zapalenia stawów bez uprzedniego leczenia metotreksatem.

Wykazano, że lek Humira spowalnia szybkość rozwoju uszkodzeń chrząstki i kości stawów spowodowanych przez chorobę i powoduje poprawę stanu czynnościowego.

Zazwyczaj lek Humira stosuje się z metotreksatem. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, możliwe jest podawanie samego leku Humira.

## Łuszczycowe zapalenie stawów

Łuszczycowe zapalenie stawów jest zapaleniem stawów związanym z łuszczycą.

## Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa jest chorobą zapalną kręgosłupa. Chorzy na zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa otrzymują najpierw inne leki. Jeśli nie reagują wystarczająco dobrze na te leki, otrzymują lek Humira w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby zdiagnozowanych przez lekarza i odczuwanych przez pacjenta.

## Choroba Leśniowskiego-Crohna

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest chorobą zapalną przewodu pokarmowego. Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna otrzymują najpierw inne leki. Jeśli w odpowiedzi na te leki nie wystąpi poprawa, otrzymują lek Humira w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby zdiagnozowanych przez lekarza i odczuwanych przez pacjenta.

## **2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU HUMIRA**

### **Kiedy nie stosować leku Humira**

- Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na adalimumab lub którykolwiek z pozostałych składników leku Humira.
- Jeśli u pacjenta występuje ciężkie zakażenie, w tym czynna gruźlica (patrz „Zachować szczególną ostrożność stosując lek Humira”). Należy bezwzględnie poinformować lekarza, gdy u pacjenta występują objawy zakażenia, np. gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia, kłopoty z zębami.
- Jeśli u pacjenta występuje umiarkowana lub ciężka niewydolność serca. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o poważnej chorobie serca w przeszłości lub obecnie (patrz „Zachować szczególną ostrożność stosując lek Humira”).

### **Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Humira**

- Jeśli u pacjenta wystąpią reakcje alergiczne takie, jak uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, zawroty głowy, obrzęk lub wysypka należy przerwać wstrzykiwanie leku Humira i natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- Osłonka igły strzykawki zawiera kauczuk naturalny (lateks). Może to powodować ciężkie reakcje alergiczne u pacjentów wrażliwych na lateks. Pacjentów z rozpoznaną nadwrażliwością na lateks należy poinformować, aby nie dotykali wewnętrznej części osłonki.
- Jeśli u pacjenta występuje zakażenie, w tym długotrwałe lub miejscowe zakażenie (np. owrzodzenie podudzia), przed rozpoczęciem stosowania leku Humira należy poradzić się lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- Podczas stosowania leku Humira może się zwiększyć podatność na infekcje w tym poważne zakażenia, gruźlicę, zakażenia oportunistyczne i posocznice, co może w rzadkich przypadkach zagrażać życiu. W przypadku wystąpienia u pacjenta takich objawów, jak gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub kłopoty z zębami należy bezwzględnie poinformować lekarza.
- U pacjentów otrzymujących lek Humira informowano o przypadkach gruźlicy. Dlatego przed rozpoczęciem podawania leku Humira lekarz sprawdzi, czy u pacjenta nie występują zdiagnozowane przez lekarza i odczuwane przez pacjenta objawy gruźlicy. Badanie będzie

obejmowało szczegółowy wywiad lekarski, zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej i próbę tuberkulinową. Informację o wykonaniu tych badań należy wpisać do karty informacyjnej dla pacjenta. Konieczne jest poinformowanie lekarza o przebytej gruźlicy lub bliskich kontaktach z chorymi na gruźlicę w przeszłości. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu wystąpią objawy gruźlicy (uporczywy kaszel, utrata masy ciała, apatia, niewielka gorączka) lub innej choroby zakaźnej.

- Należy poinformować lekarza, jeśli w przeszłości u pacjenta występowały nawracające zakażenia lub inne schorzenia zwiększające zagrożenie wystąpieniem zakażeń.
- Należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli pacjent jest nosicielem wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), jeśli choruje na zapalenie wątroby typu B lub jeśli sądzi, że należy do grupy zwiększonego ryzyka zakażenia HBV. Lek Humira może powodować reaktywację HBV u osób będących nosicielami tego wirusa. W niektórych rzadkich przypadkach, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących inne leki obniżające odporność układu immunologicznego, reaktywacja HBV może zagrażać życiu.
- W przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego lub stomatologicznego należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku Humira.
- Jeśli pacjent choruje na stwardnienie rozsiane, lekarz zdecyduje, czy można zastosować lek Humira.
- W czasie przyjmowania leku Humira nie wolno stosować niektórych szczepionek. Przed zastosowaniem każdej szczepionki należy poradzić się lekarza.
- Jeśli u pacjenta otrzymującego lek Humira występuje łagodna niewydolność serca, konieczna jest dokładna stała kontrola kardiologiczna. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o poważnej chorobie serca w przeszłości lub obecnie. W przypadku wystąpienia nowych objawów niewydolności serca lub nasilenia istniejących objawów (np. duszność lub obrzęki stóp) należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- U niektórych pacjentów dojść może do zmniejszenia wytwarzania komórek krwi pomocnych w zwalczaniu zakażeń lub tamowaniu krwawienia. Jeśli u pacjenta wystąpi nieustępująca gorączka, siniaki, skłonność do krwawień lub bladeść należy natychmiast zgłosić się do lekarza. Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia.
- U pacjentów przyjmujących lek Humira lub inne leki z grupy antagonistów TNF w bardzo rzadkich przypadkach występowały pewne rodzaje nowotworów. Ryzyko wystąpienia nowotworu układu limfatycznego zwanego chłoniakiem może być większe od przeciętnego u osób z cięższą postacią reumatoidalnego zapalenia stawów chorujących od dłuższego czasu. Ryzyko może być większe u pacjentów stosujących lek Humira. Ponadto, u pacjentów przyjmujących lek Humira obserwowano bardzo rzadkie przypadki raka skóry nie będącego czerniakiem.
- O nowotworach, innych niż chłoniak, informowano u pacjentów ze szczególnym rodzajem choroby płuc zwanej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) leczonych innym lekiem blokującym TNF. Jeśli pacjent choruje na POChP lub jest nałogowym palaczem, powinien omówić z lekarzem, czy stosowanie leku blokującego TNF jest dla niego odpowiednie.

### **Stosowanie leku Humira z innymi lekami**

Lek Humira można przyjmować łącznie z metotreksatem lub niektórymi innymi lekami przeciwreumatycznymi zmniejszającymi nasilenie objawów (sulfasalazyna, hydroksychlorochina, leflunomid lub preparaty złota do wstrzykiwań), steroidami lub lekami przeciwbólowymi, łącznie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, nawet tych, które wydawane są bez recepty.

Nie należy stosować równocześnie leku Humira i leków zawierających substancję anakinra. W razie wątpliwości należy zapytać lekarza.

### **Stosowanie leku Humira z jedzeniem i pićm**

Jedzenie i picie nie powinno wpływać na działanie leku Humira ponieważ lek ten podawany jest podskórnice.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Działanie leku Humira u kobiet w ciąży nie jest znane i dlatego nie zaleca się jego stosowania w okresie ciąży. Pacjentki powinny unikać zajścia w ciążę i stosować odpowiednie metody zapobiegania ciąży w czasie stosowania leku Humira i przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Nie wiadomo czy adalimumab przenika do mleka matki.

Kobiety karmiące piersią powinny przerwać karmienie w czasie stosowania leku Humira i nie karmić przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn**

Lek Humira nie powinien oddziaływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn.

### **Ważne informacje o niektórych składnikach leku Humira**

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **3. JAK STOSOWAĆ LEK HUMIRA**

Lek Humira należy zawsze stosować dokładnie zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Lek Humira wstrzykuje się podskórnice. Zazwyczaj stosowana dawka u dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów i zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce. Zwykle stosowany schemat dawkowania w chorobie Leśniowskiego-Crohna to 80 mg w tygodniu 0, a następnie 40 mg co drugi tydzień począwszy od 2. tygodnia. W przypadkach, gdy konieczne jest uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać dawkę 160 mg w tygodniu 0 (4 wstrzyknięcia w ciągu jednej doby lub 2 wstrzyknięcia na dobę przez dwa kolejne dni), 80 mg (2 wstrzyknięcia) w 2. tygodniu, a następnie 40 mg (1 wstrzyknięcie) co drugi tydzień. W zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie, lekarz może zwiększyć dawkę do 40 mg co tydzień. Wstrzyknięcia leku Humira należy stosować tak długo jak zaleci to lekarz.

W reumatoidalnym zapaleniu stawów podczas stosowania leku Humira nadal podaje się metotreksat. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, możliwe jest podawanie samego leku Humira.

Jeśli podczas stosowania leku Humira w reumatoidalnym zapaleniu stawów nie podaje się metotreksatu, lekarz może zalecić podawanie 40 mg adalimumabu raz w tygodniu.

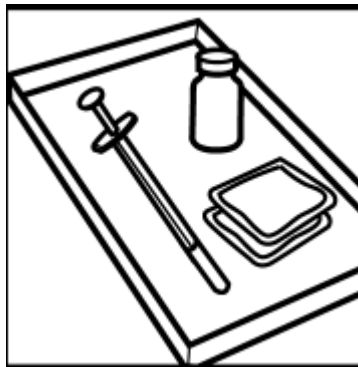
### **Instrukcje przygotowania i wykonania wstrzyknięcia leku Humira**

Poniższe instrukcje objaśniają jak wstrzykiwać lek Humira. Prosimy o dokładne przeczytanie instrukcji i wykonywanie zawartych w nich zaleceń w podanej kolejności. Lekarz lub pielęgniarka nauczą pacjenta jak samemu wykonać wstrzyknięcie. Nie należy podejmować próby wykonania wstrzyknięcia zanim nie zrozumiemy jak je przygotować i wykonać. Po odpowiednim przeszkoleniu wstrzyknięcie może wykonać sam pacjent lub inna osoba, na przykład członek rodziny lub ktoś znajomy.

Leku nie wolno mieszać w tej samej strzykawce lub fiolce z żadnymi innymi lekami.

### 1) Przygotowanie

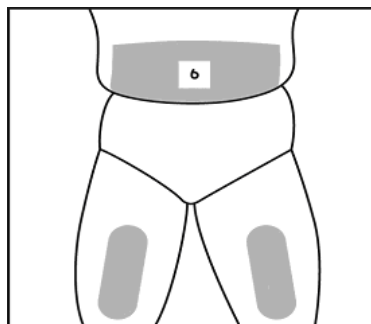
- Umyć dokładnie ręce
- Ułożyć na czystej powierzchni
  - jedną fiolkę zawierającą lek Humira do wstrzykiwań
  - jedną strzykawkę z osadzoną na stałe igłą
  - dwa gaziki nasączone alkoholem



- Sprawdzić termin ważności podany na fiolce. Nie stosować leku po upływie terminu ważności.

### 2) Wybór i przygotowanie miejsca wstrzyknięcia

- Wybrać miejsce na udzie lub brzuchu



- Każde nowe miejsce wstrzyknięcia powinno się znajdować w odległości co najmniej 3 cm od miejsca ostatniego wstrzyknięcia.
  - Nie wstrzykiwać w miejscu, gdzie skóra jest zaczerwieniona, zasiniona lub twarda. Może to być oznaką zakażenia.
  - Przetrzeć miejsce wstrzyknięcia kolistym ruchem przy pomocy dołączonego gazika nasączonego alkoholem.
  - Nie dotykać tego miejsca przed wstrzyknięciem.

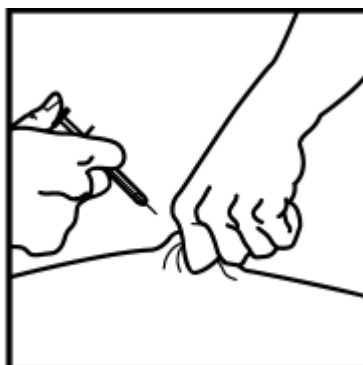
### 3) Wstrzykiwanie leku Humira

### Przygotowanie dawki leku Humira do wstrzyknięcia

- NIE wstrząsać fiolki.
- Zdjąć plastikowy kapsel z fiolki z lekiem Humira. NIE zdejmować szarego korka ani aluminiowego pierścienia wokół górnej części fiolki.
- Nowym gazikiem nasączonym alkoholem przetrzeć szary korek zamykający fiolkę. Po oczyszczeniu nie dotykać korka.
- Zdjąć nasadkę z igły, uważając, aby samemu nie dotknąć igły lub nie dotknąć nią innej powierzchni.
- Sprawdzić, czy cały tłok wepchnięty jest do strzykawki. Ustawić fiolkę pionowo, na płaskiej powierzchni, np. na stole i wbić igłę prostopadle w środkowy pierścień szarego korka. Jeśli igła jest prawidłowo ustawiona, wyczuwa się lekki opór, a następnie słychać cichy trzask, gdy igła przebija środek korka. Koniec igły powinien być widoczny w okienku korka. Gdy igła nie jest prawidłowo wbita w środek korka, wyczuwa się ciągły opór podczas przechodzenia igły przez korek i nie słychać charakterystycznego trzasku. Igła może wtedy zostać wbita w korek pod kątem i ulec wygięciu, złamać się lub uniemożliwić prawidłowe pobranie zawartości fiolki. Jeśli to nastąpi, nie używać strzykawki ani fiolki.
- Odwrócić fiolkę z wbitą igłą dnem do góry, trzymając ją na poziomie oczu. Sprawdzić czy igła znajduje się poniżej powierzchni roztworu. Powoli odciągnąć tłok, aby nabrać roztwór do strzykawki.
- Gdy igła ciągle pozostaje w fiolce, sprawdzić, czy w strzykawce nie ma pęcherzyków powietrza. Delikatnie postukać w strzykawkę, aby pęcherzyki powietrza uniosły się do górnej części strzykawki w pobliżu igły. Delikatnie nacisnąć na tłok, aby usunąć pęcherzyki powietrza ze strzykawki do fiolki. Jeśli w czasie tej czynności, nieco roztworu zostanie przypadkowo z powrotem wprowadzone do fiolki, należy powoli odciągnąć tłok, aby ponownie nabrać całą zawartość fiolki do strzykawki.
- Wyciągnąć igłę z fiolki. Teraz także **NIE WOLNO** dotykać samemu igły lub dotknąć nią innej powierzchni.

### Wstrzykiwanie leku Humira

- Jedną ręką delikatnie uchwycić oczyszczoną powierzchnię skóry i mocno przytrzymać.
- Drugą ręką chwycić strzykawkę, trzymając ją pod kątem 45° do powierzchni ciała, stroną z wrytym rowkiem do góry.



- Jednym szybkim, krótkim ruchem wbić całą igłę w skórę.
- Zwolnić ucisk fałdu skóry.
- Nacisnąć tłok strzykawki, aby wstrzyknąć roztwór – opróżnienie strzykawki trwa od 2 do 5 sekund.
- Kiedy strzykawka jest pusta, wyjąć igłę ze skóry, trzymając ją pod tym samym kątem jak podczas wprowadzania.
- Przy pomocy kciuka lub gazika uciskać miejsce wstrzyknięcia przez 10 sekund. Może wystąpić niewielkie krwawienie. Nie trzeć miejsca wstrzyknięcia. Można użyć przylepca z opatrunkiem.

### 4) Wyrzucanie strzykawki

- Strzykawki do podawania leku Humira **NIE WOLNO** powtórnie używać. **NIE WOLNO** powtórnie nakładać nasadki na igłę.
- Po wstrzyknięciu leku Humira natychmiast wyrzucić strzykawkę do specjalnego pojemnika zgodnie z instrukcjami lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.
- Trzymać ten pojemnik w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

#### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Humira**

W razie przypadkowego wstrzyknięcia leku Humira częściej niż to zalecił lekarz, należy zgłosić się do lekarza i poinformować o przyjęciu dodatkowej dawki. Zawsze należy ze sobą zabrać opakowanie zewnętrzne leku, nawet jeśli jest ono puste.

#### **Pominięcie zastosowania leku Humira**

Jeśli pacjent zapomni wykonać wstrzyknięcie, powinien wstrzyknąć następną dawkę leku Humira, gdy tylko sobie o tym przypomni. Kolejną dawkę należy wstrzyknąć w ustalonym pierwotnie dniu.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE**

Jak każdy lek, Humira może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Większość działań niepożądanych ma łagodny lub umiarkowany charakter. Niektóre jednak mogą być poważne i wymagać leczenia. Działania niepożądane mogą występować co najmniej przez 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku.

W razie pojawienia się któregośkolwiek z poniższych objawów należy natychmiast powiadomić lekarza:

- ciężka wysypka, pokrzywka lub inne objawy reakcji alergicznej;
- obrzęk twarzy, dłoni, stóp;
- trudności w oddychaniu, trudności w połykaniu;
- duszność podczas wysiłku lub po położeniu się lub obrzęk stóp;
- objawy i oznaki wskazujące na zaburzenia krwi takie, jak utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, błądź.

W razie stwierdzenia któregośkolwiek z poniższych objawów należy tak szybko jak to możliwe powiadomić lekarza:

- objawy zakażenia takie, jak gorączka, złe samopoczucie, zranienia, kłopoty z zębami, uczucie pieczenia podczas oddawania moczu;
- uczucie osłabienia lub zmęczenia;
- kaszel;
- wrażenie mrowienia;
- wrażenie drętwienia;
- podwójne widzenie;
- osłabienie siły mięśni w kończynach.

Opisane powyżej objawy mogą być oznakami wymienionych poniżej działań niepożądanych, które obserwowano podczas stosowania leku Humira.

Bardzo często ( $\geq 1/10$  pacjentów):

- odczyny w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, zaczerwienienie lub świąd).

Często ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$  pacjentów):

- zakażenia dolnych dróg oddechowych (takie jak zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc);
- zakażenia górnych dróg oddechowych (w tym przeziębienie, katar, zapalenie zatok);

- zakażenie dróg moczowych, opryszczka wargowa, półpasiec;
- zawroty głowy, w tym ośrodkowe zawroty głowy, ból głowy;
- zapalenie oka;
- kaszel, ból gardła;
- nudności, biegunka, bóle brzucha, owrzodzenie jamy ustnej;
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych;
- wysypka, świąd, wypadanie włosów;
- uczucie zmęczenia;
- gorączka.

Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  i  $< 1/100$  pacjentów):

- ciężkie zakażenia (takie jak posocznica [zakażenie krwi]), zakażenia stawów, grzybice;
- brodawki skórne;
- niedokrwistość, zmniejszenie liczby białych krwinek;
- reakcje alergiczne;
- zwiększenie stężenia lipidów, zaburzenia łąknienia;
- niepokój, depresja, senność i trudności z zasypianiem;
- zaburzenia neurologiczne (takie jak stwardnienie rozsiane i zapalenie nerwu wzrokowego), zaburzenia smaku;
- zaburzenia widzenia;
- dolegliwości uszne;
- wrażenie szybkiego bicia serca, podwyższone ciśnienie tętnicze;
- astma, duszność;
- objawy ze strony układu pokarmowego (takie jak wymioty, niestrawność, zaparcia), krwawienie z odbytnicy;
- zmiany skórne (takie jak łuszczyca, wyprysk lub zakażenia), swędząca wysypka, wolne gojenie się ran;
- osłabienie mięśni;
- zaburzenia ze strony układu moczowego (takie jak krew w moczu, zwiększenie częstości oddawania moczu);
- zwiększone krwawienie miesiączkowe;
- objawy grypopodobne, bóle w klatce piersiowej, obrzęki stóp.

Rzadko ( $< 1/1\ 000$ ):

- jaskra;
- rak skóry;
- zaburzenia czynności tarczycy;
- białko w moczu.

Inne działania niepożądane, które obserwowano u pacjentów stosujących lek Humira: gruźlica i inne zakażenia oportunistyczne (zakażenia, które występują, gdy odporność na choroby ulega zmniejszeniu); choroby płuc.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

## 5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK HUMIRA

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Humira w fiolce po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie/blistrze/pudełku tekturowym. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.



Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Przechowywać fiolkę w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym. Nie zamrażać.

## 6. INNE INFORMACJE

Lek Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań w fiolce jest dostarczany w postaci jałowego roztworu 40 mg adalimumabu rozpuszczonego w 0,8 ml roztworu.

### Co zawiera lek Humira

Substancją czynną leku jest adalimumab.

Inne składniki leku to mannitol, kwas cytrynowy jednowodny, sodu cytrynian, sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, polisorbit 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.

### Jak wygląda lek Humira w fiolce i co zawiera opakowanie

Szklana fiołka z lekiem Humira zawiera roztwór adalimumabu. Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę, pustą jałową strzykawkę oraz 2 gaziki nasączone alkoholem.

Lek Humira jest także dostępny w ampułko-strzykawce lub we wstrzykiwaczu.

### Podmiot odpowiedzialny

Abbott Laboratories Ltd.  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Wielka Brytania

### Wytwórca

Abbott Biotechnology Deutschland GmbH  
Max-Planck-Ring 2  
D-65205 Wiesbaden  
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

### België/Belgique/Belgien

Abbott SA  
Parc Scientifique  
Rue du Bosquet, 2  
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve  
Tél/Tel: + 32 10 475311

### Luxembourg/Luxemburg

Abbott SA  
Parc Scientifique  
Rue du Bosquet, 2  
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 10 475311

### България

Т.П. Абот Лабораторис С.А.  
ул. Оборище № 45  
София 1504  
Тел.: + 359 2 846 8429

### Magyarország

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.  
Teve u. 1/a-c.  
H-1139 Budapest  
Tel.: + 36 1 465 2100

### Česká republika

### Malta

Abbott Laboratories s. r. o.  
Hadovka Office Park  
Evropská 2590/33d  
CZ-160 00 Praha 6  
Tel: + 420 267 292 111

#### **Danmark**

Abbott Laboratories A/S  
Smakkedalen 6  
DK-2820 Gentofte  
Tlf: + 45 39 77-00-00

#### **Deutschland**

Abbott GmbH & Co. KG  
Max-Planck-Ring 2  
D-65205 Wiesbaden  
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

#### **Eesti**

Abbott Laboratories Baltics  
Vienibas 87h  
LV-1004 Riia  
Läti  
Tel: + 371 7605580

#### **Ελλάδα**

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ)Α.Β.Ε.Ε.  
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512  
GR 174 56 Άλιμος, Αθήνα  
Τηλ: + 30 21 0 9985-222

#### **España**

Abbott Laboratories, S.A.  
Avenida de Burgos, 91  
E-28050 Madrid  
Tel: + 34 9 1 337-5200

#### **France**

Abbott France  
10, rue d'Arcueil  
BP 90233  
F-94528 Rungis Cedex  
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

#### **Ireland**

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd  
4051 Kingswood Drive  
Citywest Business Campus  
IRL-Dublin 24,  
Tel: + 353 (0) 1 469-1500

#### **Ísland**

Vistor hf.  
Hörgatún 2

V.J.Salomone Pharma Limited  
79, Simpson Street,  
Marsa HMR 14,  
Malta  
Tel: + 356 22983201

#### **Nederland**

Abbott BV  
Siriusdreef 51  
NL-2132 WT Hoofddorp  
Tel: + 31 (0) 23 5544400

#### **Norge**

Abbott Norge AS  
PO Box 1, N-1330 Fornebu  
Martin Linges vei 25,  
N-1367 Snarøya  
Tlf: + 47 81 55 99 20

#### **Österreich**

Abbott Ges.m.b.H.  
Perfektastrasse 84A  
A-1230 Wien  
Tel: + 43 1 891-22

#### **Polska**

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.  
ul. Domaniewska 41  
PL-02-672 Warszawa  
Tel.: + 48 22 606-10-50

#### **Portugal**

Abbott Laboratórios, Lda.  
Estrada de Alfragide, nº 67  
Alfrapark, Edifício D,  
P-2610-008 Amadora  
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

#### **România**

Abbott Laboratories S.A.  
Bucharest Business Park  
Șos. București-Ploiești 1A  
Corp B, etaj 3, sector 1  
013681 București  
Tel: +40 21 529 30 00

#### **Slovenija**

Abbott Laboratories d.o.o.  
Dunajska 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: + 386 (1) 43 22 322

#### **Slovenská republika**

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.  
Trnavská cesta 70

IS-210 Garðabær  
Tel: + 354 535 7000

**Italia**

Abbott SpA  
I-04010 Campoverde di Aprilia  
(Latina)  
Tel: + 39 06 928921

**Κύπρος**

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd  
Θεοτόκη 4B  
1055 Λευκωσία  
Τηλ.: + 357 22 34 74 40

**Latvija**

Abbott Laboratories Baltics  
Vienibas 87h  
LV-1004 Rīga  
Tel: + 371 7605580

**Lietuva**

Abbott Laboratories Baltics  
Vienibas 87h  
LV-1004 Rīga  
Latvia  
Tel: + 371 7605580

SK-821 02 Bratislava 2  
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

**Suomi/Finland**

Abbott OY  
Pihatörmä 1A/Gårdsbrinken 1B  
FIN-02240 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

**Sverige**

Abbott Scandinavia AB  
Box 509/Gårdsvägen 8  
S-169 29 Solna/S-169 70 Solna  
Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

**United Kingdom**

Abbott Laboratories Ltd  
Abbott House  
Unit 2, Vanwall Road  
Vanwall Business Park  
Maidenhead  
Berkshire SL6 4XE - UK  
Tel: + 44 (0) 1628 773355

**Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}**

## ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

**Humira** 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce  
Adalimumab

### Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz przekaze pacjentowi „Kartę informacyjną dla pacjenta” zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie stosowania leku, o których należy pamiętać przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia. Kartę informacyjną dla pacjenta należy zachować wraz z ulotką dla pacjenta.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet gdy objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

### Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Humira i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Humira
3. Jak stosować lek Humira
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Humira
6. Inne informacje

## 1. CO TO JEST LEK HUMIRA I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Humira przeznaczona jest do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczykowego zapalenia stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Jest lekiem, który zmniejsza nasilenie procesu zapalnego w tych chorobach. Substancja czynna – adalimumab – jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym otrzymanym z hodowli komórkowej. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które rozpoznają inne swoiste białka i wiążą się z nimi. Adalimumab wiąże się ze swoistym białkiem (czynnik martwicy nowotworów – TNF $\alpha$ ), które występuje w zwiększonym stężeniu w chorobach zapalnych takich jak, reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczykowe zapalenie stawów i zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa.

### Reumatoidalne zapalenie stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów. W przypadku czynnego, umiarkowanego nasilonego lub ciężkiego reumatoidalnego zapalenia stawów, pacjentom można najpierw podawać inne leki zmniejszające nasilenie objawów choroby takie, jak metotreksat. W razie braku zadowalającej poprawy w odpowiedzi na te leki, pacjenci otrzymują lek Humira w celu leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów. Wykazano również, że lek Humira spowalnia szybkość rozwoju uszkodzeń stawów spowodowanych przez chorobę i powoduje poprawę stanu czynnościowego.

Lek Humira można również stosować w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego zapalenia stawów bez uprzedniego leczenia metotreksatem.

Wykazano, że lek Humira spowalnia szybkość rozwoju uszkodzeń chrząstki i kości stawów spowodowanych przez chorobę i powoduje poprawę stanu czynnościowego.

Zazwyczaj lek Humira stosuje się z metotreksatem. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, możliwe jest podawanie samego leku Humira.

### Łuszczykowe zapalenie stawów

Łuszczycowe zapalenie stawów jest zapaleniem stawów związanym z łuszczycą.

### Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa jest chorobą zapalną kręgosłupa. Chorzy na zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa otrzymują najpierw inne leki. Jeśli nie reagują wystarczająco dobrze na te leki, otrzymują lek Humira w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby zdiagnozowanych przez lekarza i odczuwanych przez pacjenta.

### Choroba Leśniowskiego-Crohna

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest chorobą zapalną przewodu pokarmowego. Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna otrzymują najpierw inne leki. Jeśli w odpowiedzi na te leki nie wystąpi poprawa, otrzymują lek Humira w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby zdiagnozowanych przez lekarza i odczuwanych przez pacjenta.

## **2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU HUMIRA**

### **Kiedy nie stosować leku Humira**

- Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na adalimumab lub którykolwiek z pozostałych składników leku Humira.
- Jeśli u pacjenta występuje ciężkie zakażenie, w tym czynna gruźlica (patrz „Zachować szczególną ostrożność stosując lek Humira”). Należy bezwzględnie poinformować lekarza, gdy u pacjenta występują objawy zakażenia, np. gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia, kłopoty z zębami.
- Jeśli u pacjenta występuje umiarkowana lub ciężka niewydolność serca. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o poważnej chorobie serca w przeszłości lub obecnie (patrz „Zachować szczególną ostrożność stosując lek Humira”).

### **Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Humira**

- Jeśli u pacjenta wystąpią reakcje alergiczne takie, jak uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, zawroty głowy, obrzęk lub wysypka należy przerwać wstrzykiwanie leku Humira i natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- Osłonka igły strzykawki zawiera kauczuk naturalny (lateks). Może to powodować ciężkie reakcje alergiczne u pacjentów wrażliwych na lateks. Pacjentów z rozpoznaną nadwrażliwością na lateks należy poinformować, aby nie dotykali wewnętrznej części osłonki.
- Jeśli u pacjenta występuje zakażenie, w tym długotrwałe lub miejscowe zakażenie (np. owrzodzenie podudzia), przed rozpoczęciem stosowania leku Humira należy poradzić się lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- Podczas stosowania leku Humira może się zwiększyć podatność na infekcje w tym poważne zakażenia, gruźlicę, zakażenia oportunistyczne i posocznice, co może w rzadkich przypadkach zagrażać życiu. W przypadku wystąpienia u pacjenta takich objawów, jak gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub kłopoty z zębami należy bezwzględnie poinformować lekarza.
- U pacjentów otrzymujących lek Humira informowano o przypadkach gruźlicy. Dlatego przed rozpoczęciem podawania leku Humira lekarz sprawdzi, czy u pacjenta nie występują zdiagnozowane przez lekarza i odczuwane przez pacjenta objawy gruźlicy. Badanie będzie obejmowało szczegółowy wywiad lekarski, zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej i próbę

tuberkulinową. Informację o wykonaniu tych badań należy wpisać do karty informacyjnej dla pacjenta. Konieczne jest poinformowanie lekarza o przebytej gruźlicy lub bliskich kontaktach z chorymi na gruźlicę w przeszłości. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu wystąpią objawy gruźlicy (uporczywy kaszel, utrata masy ciała, apatia, niewielka gorączka) lub innej choroby zakaźnej.

- Należy poinformować lekarza, jeśli w przeszłości u pacjenta występowały nawracające zakażenia lub inne schorzenia zwiększające zagrożenie wystąpieniem zakażeń.
- Należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli pacjent jest nosicielem wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), jeśli choruje na zapalenie wątroby typu B lub jeśli sądzi, że należy do grupy zwiększonego ryzyka zakażenia HBV. Lek Humira może powodować reaktywację HBV u osób będących nosicielami tego wirusa. W niektórych rzadkich przypadkach, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących inne leki obniżające odporność układu immunologicznego, reaktywacja HBV może zagrażać życiu.
- W przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego lub stomatologicznego należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku Humira.
- Jeśli pacjent choruje na stwardnienie rozsiane, lekarz zdecyduje, czy można zastosować lek Humira.
- W czasie przyjmowania leku Humira nie wolno stosować niektórych szczepionek. Przed zastosowaniem każdej szczepionki należy poradzić się lekarza.
- Jeśli u pacjenta otrzymującego lek Humira występuje łagodna niewydolność serca, konieczna jest dokładna stała kontrola kardiologiczna. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o poważnej chorobie serca w przeszłości lub obecnie. W przypadku wystąpienia nowych objawów niewydolności serca lub nasilenia istniejących objawów (np. duszność lub obrzęki stóp) należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- U niektórych pacjentów dojść może do zmniejszenia wytwarzania komórek krwi pomocnych w zwalczaniu zakażeń lub tamowaniu krwawienia. Jeśli u pacjenta wystąpi nieustępująca gorączka, siniaki, skłonność do krwawień lub błądź należy natychmiast zgłosić się do lekarza. Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia.
- U pacjentów przyjmujących lek Humira lub inne leki z grupy antagonistów TNF w bardzo rzadkich przypadkach występowały pewne rodzaje nowotworów. Ryzyko wystąpienia nowotworu układu limfatycznego zwanego chłoniakiem może być większe od przeciętnego u osób z cięższą postacią reumatoidalnego zapalenia stawów chorujących od dłuższego czasu. Ryzyko może być większe u pacjentów stosujących lek Humira. Ponadto, u pacjentów przyjmujących lek Humira obserwowano bardzo rzadkie przypadki raka skóry nie będącego czerniakiem.
- O nowotworach, innych niż chłoniak, informowano u pacjentów ze szczególnym rodzajem choroby płuc zwanej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) leczonych innym lekiem blokującym TNF. Jeśli pacjent choruje na POChP lub jest nałogowym palaczem, powinien omówić z lekarzem, czy stosowanie leku blokującego TNF jest dla niego odpowiednie.

### **Stosowanie leku Humira z innymi lekami**

Lek Humira można przyjmować łącznie z metotreksatem lub niektórymi innymi lekami przeciwreumatycznymi zmniejszającymi nasilenie objawów (sulfasalazyna, hydroksychlorochina, leflunomid lub preparaty złota do wstrzykiwań), steroidami lub lekami przeciwbólowymi, łącznie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, nawet tych, które wydawane są bez recepty.

Nie należy stosować równocześnie leku Humira i leków zawierających substancję anakinra. W razie wątpliwości należy zapytać lekarza.

### **Stosowanie leku Humira z jedzeniem i pićm**

Jedzenie i picie nie powinno wpływać na działanie leku Humira ponieważ lek ten podawany jest podskórnice.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Działanie leku Humira u kobiet w ciąży nie jest znane i dlatego nie zaleca się jego stosowania w okresie ciąży. Pacjentki powinny unikać zajścia w ciążę i stosować odpowiednie metody zapobiegania ciąży w czasie stosowania leku Humira i przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Nie wiadomo czy adalimumab przenika do mleka matki.

Kobiety karmiące piersią powinny przerwać karmienie w czasie stosowania leku Humira i nie karmić przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn**

Lek Humira nie powinien oddziaływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn.

### **Ważne informacje o niektórych składnikach leku Humira**

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **3. JAK STOSOWAĆ LEK HUMIRA**

Lek Humira należy zawsze stosować dokładnie zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Lek Humira wstrzykuje się podskórnice. Zazwyczaj stosowana dawka u dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów i zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce. Zwykle stosowany schemat dawkowania w chorobie Leśniowskiego-Crohna to 80 mg w tygodniu 0, a następnie 40 mg co drugi tydzień począwszy od 2. tygodnia. W przypadkach, gdy konieczne jest uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać dawkę 160 mg w tygodniu 0 (4 wstrzyknięcia w ciągu jednej doby lub 2 wstrzyknięcia na dobę przez dwa kolejne dni), 80 mg (2 wstrzyknięcia) w 2. tygodniu, a następnie 40 mg (1 wstrzyknięcie) co drugi tydzień. W zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie, lekarz może zwiększyć dawkę do 40 mg co tydzień. Wstrzyknięcia leku Humira należy stosować tak długo jak zaleci to lekarz.

W reumatoidalnym zapaleniu stawów podczas stosowania leku Humira nadal podaje się metotreksat. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, możliwe jest podawanie samego leku Humira.

Jeśli podczas stosowania leku Humira w reumatoidalnym zapaleniu stawów nie podaje się metotreksatu, lekarz może zalecić podawanie 40 mg adalimumabu raz w tygodniu.

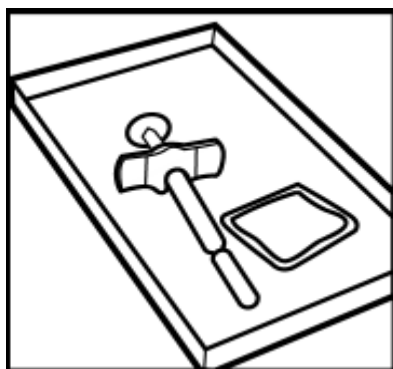
### **Instrukcje przygotowania i wykonania wstrzyknięcia leku Humira**

Poniższe instrukcje objaśniają jak wstrzykiwać lek Humira. Prosimy o dokładne przeczytanie instrukcji i wykonywanie zawartych w nich zaleceń w podanej kolejności. Lekarz lub pielęgniarka nauczą pacjenta jak samemu wykonać wstrzyknięcie. Nie należy podejmować próby wykonania wstrzyknięcia zanim nie zrozumiemy jak je przygotować i wykonać. Po odpowiednim przeszkoleniu wstrzyknięcie może wykonać sam pacjent lub inna osoba, na przykład członek rodziny lub ktoś znajomy.

Leku nie wolno mieszać w tej samej strzykawce lub fiolce z żadnymi innymi lekami.

### 1) Przygotowanie

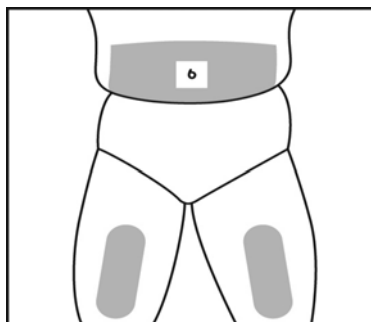
- Umyć dokładnie ręce
- Ułożyć na czystej powierzchni
  - jedną ampułko-strzykawkę zawierającą lek Humira do wstrzykiwań
  - jeden gazik nasączony alkoholem



- Sprawdzić termin ważności podany na strzykawce. Nie stosować leku po upływie terminu ważności.

### 2) Wybór i przygotowanie miejsca wstrzyknięcia

- Wybrać miejsce na udzie lub brzuchu

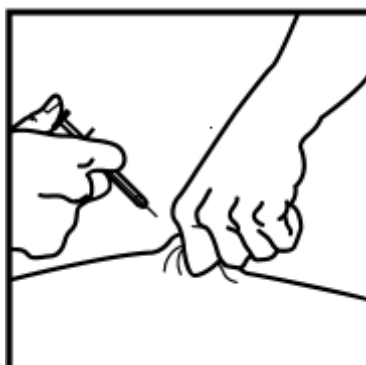


- Każde nowe miejsce wstrzyknięcia powinno się znajdować w odległości co najmniej 3 cm od miejsca ostatniego wstrzyknięcia.
  - Nie wstrzykiwać w miejscu, gdzie skóra jest zaczerwieniona, zasiniona lub twarda. Może to być oznaką zakażenia.
  - Przetrzeć miejsce wstrzyknięcia kolistym ruchem przy pomocy dołączonego gazika nasączonego alkoholem.
  - Nie dotykać tego miejsca przed wstrzyknięciem.

### 3) Wstrzykiwanie leku Humira



- NIE wstrząsać strzykawką.
- Zdjąć nasadkę z igły, uważając, aby samemu nie dotknąć igły lub nie dotknąć nią innej powierzchni.
- Jedną ręką delikatnie uchwycić oczyszczoną powierzchnię skóry i mocno przytrzymać.



- Drugą ręką chwycić strzykawkę, trzymając ją pod kątem 45° do powierzchni ciała, stroną z wrytym rowkiem do góry.
- Jednym szybkim, krótkim ruchem wbić całą igłę w skórę.
- Zwolnić ucisk fałdu skóry.
- Nacisnąć tłok strzykawki, aby wstrzyknąć roztwór – opróżnienie strzykawki trwa od 2 do 5 sekund.
- Kiedy strzykawka jest pusta, wyjąć igłę ze skóry, trzymając ją pod tym samym kątem jak podczas wprowadzania.
- Przy pomocy kciuka lub gazika uciskać miejsce wstrzyknięcia przez 10 sekund. Może wystąpić niewielkie krwawienie. Nie trzeć miejsca wstrzyknięcia. Można użyć przylepca z opatrunkiem.

#### 4) Wyrzucanie strzykawki

- Strzykawki do podawania leku Humira **NIE WOLNO** powtórnie używać. **NIE WOLNO** powtórnie nakładać nasadki na igłę.
- Po wstrzyknięciu leku Humira natychmiast wyrzucić strzykawkę do specjalnego pojemnika zgodnie z instrukcjami lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.
- Trzymać ten pojemnik w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

#### Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Humira

W razie przypadkowego wstrzyknięcia leku Humira częściej niż to zalecił lekarz, należy zgłosić się do lekarza i poinformować o przyjęciu dodatkowej dawki. Zawsze należy ze sobą zabrać opakowanie zewnętrzne leku, nawet jeśli jest ono puste.

#### Pominięcie zastosowania leku Humira

Jeśli pacjent zapomni wykonać wstrzyknięcie, powinien wstrzyknąć następną dawkę leku Humira, gdy tylko sobie o tym przypomni. Kolejną dawkę należy wstrzyknąć w ustalonym pierwotnie dniu.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## 4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Humira może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Większość działań niepożądanych ma łagodny lub umiarkowany charakter. Niektóre jednak mogą być poważne i wymagać leczenia. Działania niepożądane mogą występować co najmniej przez 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku.

W razie pojawienia się któregokolwiek z poniższych objawów należy natychmiast powiadomić lekarza:

- ciężka wysypka, pokrzywka lub inne objawy reakcji alergicznej;
- obrzęk twarzy, dłoni, stóp;
- trudności w oddychaniu, trudności w połykaniu;
- duszność podczas wysiłku lub po położeniu się lub obrzęk stóp;
- objawy i oznaki wskazujące na zaburzenia krwi takie, jak utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, bladość.

W razie stwierdzenia któregokolwiek z poniższych objawów należy tak szybko jak to możliwe powiadomić lekarza:

- objawy zakażenia takie, jak gorączka, złe samopoczucie, zranienia, kłopoty z zębami, uczucie pieczenia podczas oddawania moczu;
- uczucie osłabienia lub zmęczenia;
- kaszel;
- wrażenie mrowienia;
- wrażenie drętwienia;
- podwójne widzenie;
- osłabienie siły mięśni w kończynach.

Opisane powyżej objawy mogą być oznakami wymienionych poniżej działań niepożądanych, które obserwowano podczas stosowania leku Humira.

Bardzo często ( $\geq 1/10$  pacjentów):

- odczyny w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, zaczerwienienie lub świąd).

Często ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$  pacjentów):

- zakażenia dolnych dróg oddechowych (takie jak zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc);
- zakażenia górnych dróg oddechowych (w tym przeziębienie, katar, zapalenie zatok);
- zakażenie dróg moczowych, opryszczka wargowa, półpasiec;
- zawroty głowy, w tym ośrodkowe zawroty głowy, ból głowy;
- zapalenie oka;
- kaszel, ból gardła;
- nudności, biegunka, bóle brzucha, owrzodzenie jamy ustnej;
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych;
- wysypka, świąd, wypadanie włosów;
- uczucie zmęczenia;
- gorączka.

Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  i  $< 1/100$  pacjentów):

- ciężkie zakażenia (takie jak posocznica [zakażenie krwi]), zakażenia stawów, grzybice;
- brodawki skórne;
- niedokrwistość, zmniejszenie liczby białych krwinek;
- reakcje alergiczne;
- zwiększenie stężenia lipidów, zaburzenia łaknienia;
- niepokój, depresja, senność i trudności z zasypianiem;
- zaburzenia neurologiczne (takie jak stwardnienie rozsiane i zapalenie nerwu wzrokowego), zaburzenia smaku;
- zaburzenia widzenia;
- dolegliwości uszne;
- wrażenie szybkiego bicia serca, podwyższone ciśnienie tętnicze;
- astma, duszność;
- objawy ze strony układu pokarmowego (takie jak wymioty, niestrawność, zaparcia), krwawienie z odbytnicy;

- zmiany skórne (takie jak łuszczyca, wyprysk lub zakażenia), swędząca wysypka, wolne gojenie się ran;
- osłabienie mięśni;
- zaburzenia ze strony układu moczowego (takie jak krew w moczu, zwiększenie częstości oddawania moczu);
- zwiększone krwawienie miesiączkowe;
- objawy grypopodobne, bóle w klatce piersiowej, obrzęki stóp.

Rzadko (< 1/1 000):

- jaskra;
- rak skóry;
- zaburzenia czynności tarczycy;
- białko w moczu.

Inne działania niepożądane, które obserwowano u pacjentów stosujących lek Humira: gruźlica i inne zakażenia oportunistyczne (zakażenia, które występują, gdy odporność na choroby ulega zmniejszeniu); choroby płuc.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

## 5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK HUMIRA

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Humira w ampułko-strzykawce po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie/blistrze/pudełku tekturowym. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Przechowywać ampułko-strzykawkę w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym. Nie zamrażać.

## 6. INNE INFORMACJE

Lek Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce jest dostarczany w postaci jałowego roztworu 40 mg adalimumabu rozpuszczonego w 0,8 ml roztworu.

### Co zawiera lek Humira

Substancją czynną leku jest adalimumab.

Inne składniki leku to mannitol, kwas cytrynowy jednowodny, sodu cytrynian, sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, polisorbit 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.

### Jak wygląda lek Humira w ampułko-strzykawce i co zawiera opakowanie

Ampułko-strzykawka z lekiem Humira jest szklaną strzykawką zawierającą roztwór adalimumabu.

Każde opakowanie zawiera 1, 2, 4 lub 6 ampułko-strzykawkę do podawania leku przez pacjenta oraz odpowiednio 1, 2, 4 lub 6 gazików nasączonych alkoholem. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Lek Humira jest także dostępny w fiolce lub we wstrzykiwaczu.

## **Podmiot odpowiedzialny**

Abbott Laboratories Ltd.  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Wielka Brytania

## **Wytwórca**

Abbott Biotechnology Deutschland GmbH  
Max-Planck-Ring 2  
D - 65205 Wiesbaden  
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

## **België/Belgique/Belgien**

Abbott SA  
Parc Scientifique  
Rue du Bosquet, 2  
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve  
Tél/Tel: +32 10 475311

## **Luxembourg/Luxemburg**

Abbott SA  
Parc Scientifique  
Rue du Bosquet, 2  
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 10 475311

## **България**

Т.П. Абот Лабораторис С.А.  
ул. Оборище № 45  
София 1504  
Тел.: + 359 2 846 8429

## **Magyarország**

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.  
Teve u. 1/a-c.  
H-1139 Budapest  
Tel.: + 36 1 465 2100

## **Česká republika**

Abbott Laboratories s. r. o.  
Hadovka Office Park  
Evropská 2590/33d  
CZ-160 00 Praha 6  
Tel: + 420 267 292 111

## **Malta**

V.J.Salomone Pharma Limited  
79, Simpson Street,  
Marsa HMR 14,  
Malta  
Tel: + 356 22983201

## **Danmark**

Abbott Laboratories A/S  
Smakkedalen 6  
DK-2820 Gentofte  
Tlf: + 45 39 77-00-00

## **Nederland**

Abbott BV  
Siriusdreef 51  
NL-2132 WT Hoofddorp  
Tel: + 31 (0) 23 5544400

## **Deutschland**

Abbott GmbH & Co. KG  
Max-Planck-Ring 2  
D-65205 Wiesbaden  
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

## **Norge**

Abbott Norge AS  
PO Box 1, N-1330 Fornebu  
Martin Linges vei 25,  
N-1367 Snarøya  
Tlf: + 47 81 55 99 20

## **Eesti**

Abbott Laboratories Baltics  
Vienibas 87h  
LV-1004 Riia  
Läti

## **Österreich**

Abbott Ges.m.b.H.  
Perfektastrasse 84A  
A-1230 Wien  
Tel: + 43 1 891-22

Tel: + 371 7605580

### **Ελλάδα**

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ)Α.Β.Ε.Ε.  
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512  
GR 174 56 Άλιμος, Αθήνα  
Τηλ: + 30 21 0 9985-222

### **España**

Abbott Laboratories, S.A.  
Avenida de Burgos, 91  
E-28050 Madrid  
Tel: + 34 9 1 337-5200

### **France**

Abbott France  
10, rue d'Arcueil  
BP 90233  
F-94528 Rungis Cedex  
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

### **Ireland**

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd  
4051 Kingswood Drive  
Citywest Business Campus  
IRL-Dublin 24,  
Tel: + 353 (0) 1 469-1500

### **Ísland**

Vistor hf.  
Hörgatún 2  
IS-210 Garðabær  
Tel: + 354 535 7000

### **Italia**

Abbott SpA  
I-04010 Campoverde di Aprilia  
(Latina)  
Tel: + 39 06 928921

### **Κύπρος**

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd  
Θεοτόκη 4B  
1055 Λευκωσία  
Τηλ.: + 357 22 34 74 40

### **Latvija**

Abbott Laboratories Baltics  
Vienibas 87h  
LV-1004 Rīga  
Tel: + 371 7605580

### **Polska**

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.  
ul. Domaniewska 41  
PL-02-672 Warszawa  
Tel.: + 48 22 606-10-50

### **Portugal**

Abbott Laboratórios, Lda.  
Estrada de Alfragide, nº 67  
Alfrapark, Edifício D,  
P-2610-008 Amadora  
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

### **România**

Abbott Laboratories S.A.  
Bucharest Business Park  
Șos. București-Ploiești 1A  
Corp B, etaj 3, sector 1  
013681 București  
Tel: +40 21 529 30 00

### **Slovenija**

Abbott Laboratories d.o.o.  
Dunajska 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: + 386 (1) 43 22 322

### **Slovenská republika**

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.  
Trnavská cesta 70  
SK-821 02 Bratislava 2  
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

### **Suomi/Finland**

Abbott OY  
Pihatörmä 1A/Gårdsbrinken 1B  
FIN-02240 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

### **Sverige**

Abbott Scandinavia AB  
Box 509/Gårdsvägen 8  
S-169 29 Solna/S-169 70 Solna  
Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

### **United Kingdom**

Abbott Laboratories Ltd  
Abbott House  
Unit 2, Vanwall Road  
Vanwall Business Park  
Maidenhead  
Berkshire SL6 4XE - UK  
Tel: + 44 (0) 1628 773355

**Lietuva**

Abbott Laboratories Baltics

Vienibas 87h

LV-1004 Rīga

Latvia

Tel: + 371 7605580

**Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}**

## ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

**Humira** 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce z igłą w osłonie zabezpieczającej  
Adalimumab

### Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz przekaze pacjentowi „Kartę informacyjną dla pacjenta” zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie stosowania leku, o których należy pamiętać przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia. Kartę informacyjną dla pacjenta należy zachować wraz z ulotką dla pacjenta.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet gdy objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

### Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Humira i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Humira
3. Jak stosować lek Humira
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Humira
6. Inne informacje

## 1. CO TO JEST LEK HUMIRA I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Humira przeznaczona jest do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczykowego zapalenia stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Jest lekiem, który zmniejsza nasilenie procesu zapalnego w tych chorobach. Substancja czynna – adalimumab – jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym otrzymywanym z hodowli komórkowej. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które rozpoznają inne swoiste białka i wiążą się z nimi. Adalimumab wiąże się ze swoistym białkiem (czynnik martwicy nowotworów – TNF $\alpha$ ), które występuje w zwiększonym stężeniu w chorobach zapalnych takich jak, reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczykowe zapalenie stawów i zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa.

### Reumatoidalne zapalenie stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów. W przypadku czynnego, umiarkowanie nasilonego lub ciężkiego reumatoidalnego zapalenia stawów, pacjentom można najpierw podawać inne leki zmniejszające nasilenie objawów choroby takie, jak metotreksat. W razie braku zadowalającej poprawy w odpowiedzi na te leki, pacjenci otrzymują lek Humira w celu leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów. Wykazano również, że lek Humira spowalnia szybkość rozwoju uszkodzeń stawów spowodowanych przez chorobę i powoduje poprawę stanu czynnościowego.

Lek Humira można również stosować w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego zapalenia stawów bez uprzedniego leczenia metotreksatem.

Wykazano, że lek Humira spowalnia szybkość rozwoju uszkodzeń chrząstki i kości stawów spowodowanych przez chorobę i powoduje poprawę stanu czynnościowego.

Zazwyczaj lek Humira stosuje się z metotreksatem. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, możliwe jest podawanie samego leku Humira.

## Łuszczycowe zapalenie stawów

Łuszczycowe zapalenie stawów jest zapaleniem stawów związanym z łuszczycą.

## Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa jest chorobą zapalną kręgosłupa. Chorzy na zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa otrzymują najpierw inne leki. Jeśli nie reagują wystarczająco dobrze na te leki, otrzymują lek Humira w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby zdiagnozowanych przez lekarza i odczuwanych przez pacjenta.

## Choroba Leśniowskiego-Crohna

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest chorobą zapalną przewodu pokarmowego. Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna otrzymują najpierw inne leki. Jeśli w odpowiedzi na te leki nie wystąpi poprawa, otrzymują lek Humira w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby zdiagnozowanych przez lekarza i odczuwanych przez pacjenta.

## **2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU HUMIRA**

### **Kiedy nie stosować leku Humira**

- Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na adalimumab lub którykolwiek z pozostałych składników leku Humira.
- Jeśli u pacjenta występuje ciężkie zakażenie, w tym czynna gruźlica (patrz „Zachować szczególną ostrożność stosując lek Humira”). Należy bezwzględnie poinformować lekarza, gdy u pacjenta występują objawy zakażenia, np. gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia, kłopoty z zębami.
- Jeśli u pacjenta występuje umiarkowana lub ciężka niewydolność serca. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o poważnej chorobie serca w przeszłości lub obecnie (patrz „Zachować szczególną ostrożność stosując lek Humira”).

### **Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Humira**

- Jeśli u pacjenta wystąpią reakcje alergiczne takie, jak uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, zawroty głowy, obrzęk lub wysypka należy przerwać wstrzykiwanie leku Humira i natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- Osłonka igły strzykawki zawiera kauczuk naturalny (lateks). Może to powodować ciężkie reakcje alergiczne u pacjentów wrażliwych na lateks. Pacjentów z rozpoznaną nadwrażliwością na lateks należy poinformować, aby nie dotykali wewnętrznej części osłonki.
- Jeśli u pacjenta występuje zakażenie, w tym długotrwałe lub miejscowe zakażenie (np. owrzodzenie podudzia), przed rozpoczęciem stosowania leku Humira należy poradzić się lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- Podczas stosowania leku Humira może się zwiększyć podatność na infekcje w tym poważne zakażenia, gruźlicę, zakażenia oportunistyczne i posocznice, co może w rzadkich przypadkach zagrażać życiu. W przypadku wystąpienia u pacjenta takich objawów, jak gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub kłopoty z zębami należy bezwzględnie poinformować lekarza.
- U pacjentów otrzymujących lek Humira informowano o przypadkach gruźlicy. Dlatego przed rozpoczęciem podawania leku Humira lekarz sprawdzi, czy u pacjenta nie występują zdiagnozowane przez lekarza i odczuwane przez pacjenta objawy gruźlicy. Badanie będzie



obejmowało szczegółowy wywiad lekarski, zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej i próbę tuberkulinową. Informację o wykonaniu tych badań należy wpisać do karty informacyjnej dla pacjenta. Konieczne jest poinformowanie lekarza o przebytej gruźlicy lub bliskich kontaktach z chorymi na gruźlicę w przeszłości. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu wystąpią objawy gruźlicy (uporczywy kaszel, utrata masy ciała, apatia, niewielka gorączka) lub innej choroby zakaźnej.

- Należy poinformować lekarza, jeśli w przeszłości u pacjenta występowały nawracające zakażenia lub inne schorzenia zwiększające zagrożenie wystąpieniem zakażeń.
- Należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli pacjent jest nosicielem wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), jeśli choruje na zapalenie wątroby typu B lub jeśli sądzi, że należy do grupy zwiększonego ryzyka zakażenia HBV. Lek Humira może powodować reaktywację HBV u osób będących nosicielami tego wirusa. W niektórych rzadkich przypadkach, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących inne leki obniżające odporność układu immunologicznego, reaktywacja HBV może zagrażać życiu.
- W przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego lub stomatologicznego należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku Humira.
- Jeśli pacjent choruje na stwardnienie rozsiane, lekarz zdecyduje, czy można zastosować lek Humira.
- W czasie przyjmowania leku Humira nie wolno stosować niektórych szczepionek. Przed zastosowaniem każdej szczepionki należy poradzić się lekarza.
- Jeśli u pacjenta otrzymującego lek Humira występuje łagodna niewydolność serca, konieczna jest dokładna stała kontrola kardiologiczna. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o poważnej chorobie serca w przeszłości lub obecnie. W przypadku wystąpienia nowych objawów niewydolności serca lub nasilenia istniejących objawów (np. duszność lub obrzęki stóp) należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- U niektórych pacjentów dojść może do zmniejszenia wytwarzania komórek krwi pomocnych w zwalczaniu zakażeń lub tamowaniu krwawienia. Jeśli u pacjenta wystąpi nieustępująca gorączka, siniaki, skłonność do krwawień lub bladeść należy natychmiast zgłosić się do lekarza. Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia.
- U pacjentów przyjmujących lek Humira lub inne leki z grupy antagonistów TNF w bardzo rzadkich przypadkach występowały pewne rodzaje nowotworów. Ryzyko wystąpienia nowotworu układu limfatycznego zwanego chłoniakiem może być większe od przeciętnego u osób z cięższą postacią reumatoidalnego zapalenia stawów chorujących od dłuższego czasu. Ryzyko może być większe u pacjentów stosujących lek Humira. Ponadto, u pacjentów przyjmujących lek Humira obserwowano bardzo rzadkie przypadki raka skóry nie będącego czerniakiem.
- O nowotworach, innych niż chłoniak, informowano u pacjentów ze szczególnym rodzajem choroby płuc zwanej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) leczonych innym lekiem blokującym TNF. Jeśli pacjent choruje na POChP lub jest nałogowym palaczem, powinien omówić z lekarzem, czy stosowanie leku blokującego TNF jest dla niego odpowiednie.

### **Stosowanie leku Humira z innymi lekami**

Lek Humira można przyjmować łącznie z metotreksatem lub niektórymi innymi lekami przeciwreumatycznymi zmniejszającymi nasilenie objawów (sulfasalazyna, hydroksychlorochina, leflunomid lub preparaty złota do wstrzykiwań), steroidami lub lekami przeciwbólowymi, łącznie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, nawet tych, które wydawane są bez recepty.

Nie należy stosować równocześnie leku Humira i leków zawierających substancję anakinra. W razie wątpliwości należy zapytać lekarza.

### **Stosowanie leku Humira z jedzeniem i pićm**

Jedzenie i picie nie powinno wpływać na działanie leku Humira ponieważ lek ten podawany jest podskórnice.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Działanie leku Humira u kobiet w ciąży nie jest znane i dlatego nie zaleca się jego stosowania w okresie ciąży. Pacjentki powinny unikać zajścia w ciążę i stosować odpowiednie metody zapobiegania ciąży w czasie stosowania leku Humira i przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Nie wiadomo czy adalimumab przenika do mleka matki.

Kobiety karmiące piersią powinny przerwać karmienie w czasie stosowania leku Humira i nie karmić przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn**

Lek Humira nie powinien oddziaływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn.

### **Ważne informacje o niektórych składnikach leku Humira**

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **3. JAK STOSOWAĆ LEK HUMIRA**

Lek Humira należy zawsze stosować dokładnie zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Lek Humira wstrzykuje się podskórnice. Zazwyczaj stosowana dawka u dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów i zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce. Zwykle stosowany schemat dawkowania w chorobie Leśniowskiego-Crohna to 80 mg w tygodniu 0, a następnie 40 mg co drugi tydzień począwszy od 2. tygodnia. W przypadkach, gdy konieczne jest uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać dawkę 160 mg w tygodniu 0 (4 wstrzyknięcia w ciągu jednej doby lub 2 wstrzyknięcia na dobę przez dwa kolejne dni), 80 mg (2 wstrzyknięcia) w 2. tygodniu, a następnie 40 mg (1 wstrzyknięcie) co drugi tydzień. W zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie, lekarz może zwiększyć dawkę do 40 mg co tydzień. Wstrzyknięcia leku Humira należy stosować tak długo jak zaleci to lekarz.

W reumatoidalnym zapaleniu stawów podczas stosowania leku Humira nadal podaje się metotreksat. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, możliwe jest podawanie samego leku Humira.

Jeśli podczas stosowania leku Humira w reumatoidalnym zapaleniu stawów nie podaje się metotreksatu, lekarz może zalecić podawanie 40 mg adalimumabu raz w tygodniu.

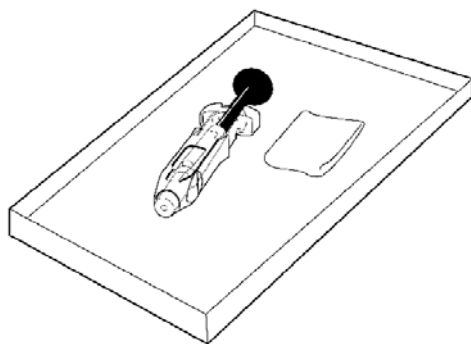
### **Instrukcje przygotowania i wykonania wstrzyknięcia leku Humira**

Poniższe instrukcje objaśniają jak wstrzykiwać lek Humira. Prosimy o dokładne przeczytanie instrukcji i wykonywanie zawartych w nich zaleceń w podanej kolejności. Lekarz lub pielęgniarka nauczą pacjenta jak samemu wykonać wstrzyknięcie. Nie należy podejmować próby wykonania wstrzyknięcia zanim nie zrozumiemy jak je przygotować i wykonać. Po odpowiednim przeszkoleniu wstrzyknięcie może wykonywać sam pacjent lub inna osoba, na przykład członek rodziny lub ktoś znajomy.

Leku nie wolno mieszać w tej samej strzykawce lub fiolce z żadnymi innymi lekami.

### 1) Przygotowanie

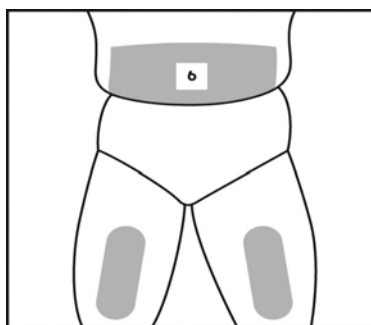
- Umyć dokładnie ręce
- Ułożyć na czystej powierzchni
  - jedną ampułko-strzykawkę zawierającą lek Humira do wstrzykiwań
  - jeden gazik nasączony alkoholem



- Sprawdzić termin ważności podany na strzykawce. Nie stosować leku po upływie terminu ważności.

### 2) Wybór i przygotowanie miejsca wstrzyknięcia

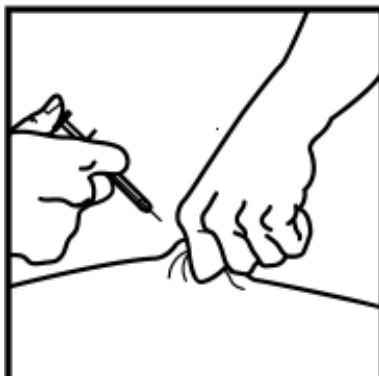
- Wybrać miejsce na udzie lub brzuchu



- Każde nowe miejsce wstrzyknięcia powinno się znajdować w odległości co najmniej 3 cm od miejsca ostatniego wstrzyknięcia.
  - Nie wstrzykiwać w miejscu, gdzie skóra jest zaczerwieniona, zasiniona lub twarda. Może to być oznaką zakażenia.
  - Przetrzeć miejsce wstrzyknięcia kolistym ruchem przy pomocy dołączonego gazika nasączonego alkoholem.
  - Nie dotykać tego miejsca przed wstrzyknięciem.

### 3) Wstrzykiwanie leku Humira

- NIE wstrząsać strzykawką.
- Zdjąć nasadkę z igły uważając, aby samemu nie dotknąć igły lub nie dotknąć nią innej powierzchni.
- Jedną ręką delikatnie uchwycić oczyszczoną powierzchnię skóry i mocno przytrzymać.



- Drugą ręką chwycić strzykawkę, trzymając ją pod kątem 45° do powierzchni ciała, stroną z wyrytym rowkiem do góry.
- Jednym szybkim, krótkim ruchem wbić całą igłę w skórę.
- Zwolnić ucisk fałdu skóry.
- Nacisnąć tłok strzykawki, aby wstrzyknąć roztwór – opróżnienie strzykawki trwa od 2 do 5 sekund.
- Kiedy strzykawka jest pusta, wyjąć igłę ze skóry, trzymając ją pod tym samym kątem jak podczas wprowadzania.
- Trzymając strzykawkę w jednej ręce, drugą ręką nasunąć zewnętrzną osłonę zabezpieczającą na odsłoniętą igłę tak, aby osłona wskoczyła na miejsce.
- Przy pomocy kciuka lub gazika uciskać miejsce wstrzyknięcia przez 10 sekund. Może wystąpić niewielkie krwawienie. Nie trzeć miejsca wstrzyknięcia. Można użyć przylepca z opatrunkiem.

#### 4) Wyrzucanie strzykawki

- Strzykawki do podawania leku Humira **NIE WOLNO** powtórnie używać. **NIE WOLNO** powtórnie nakładać nasadki na igłę.
- Po wstrzyknięciu leku Humira natychmiast wyrzucić strzykawkę do specjalnego pojemnika zgodnie z instrukcjami lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.
- Trzymać ten pojemnik w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

#### Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Humira

W razie przypadkowego wstrzyknięcia leku Humira częściej niż to zalecił lekarz, należy zgłosić się do lekarza i poinformować o przyjęciu dodatkowej dawki. Zawsze należy ze sobą zabrać opakowanie zewnętrzne leku, nawet jeśli jest ono puste.

#### Pominięcie zastosowania leku Humira

Jeśli pacjent zapomni wykonać wstrzyknięcie, powinien wstrzyknąć następną dawkę leku Humira, gdy tylko sobie o tym przypomni. Kolejną dawkę należy wstrzyknąć w ustalonym pierwotnie dniu.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### 4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Humira może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Większość działań niepożądanych ma łagodny lub umiarkowany charakter. Niektóre jednak mogą być poważne i wymagać leczenia. Działania niepożądane mogą występować co najmniej przez 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku.

W razie pojawienia się któregokolwiek z poniższych objawów należy natychmiast powiadomić lekarza:

- ciężka wysypka, pokrzywka lub inne objawy reakcji alergicznej;
- obrzęk twarzy, dłoni, stóp;
- trudności w oddychaniu, trudności w połykaniu;
- duszność podczas wysiłku lub po położeniu się lub obrzęk stóp;
- objawy i oznaki wskazujące na zaburzenia krwi takie, jak utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, błądź.

W razie stwierdzenia któregokolwiek z poniższych objawów należy tak szybko jak to możliwe powiadomić lekarza:

- objawy zakażenia takie, jak gorączka, złe samopoczucie, zranienia, kłopoty z zębami, uczucie pieczenia podczas oddawania moczu;
- uczucie osłabienia lub zmęczenia;
- kaszel;
- wrażenie mrowienia;
- wrażenie drętwienia;
- podwójne widzenie;
- osłabienie siły mięśni w kończynach.

Opisane powyżej objawy mogą być oznakami wymienionych poniżej działań niepożądanych, które obserwowano podczas stosowania leku Humira.

Bardzo często ( $\geq 1/10$  pacjentów):

- odczyny w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, zaczerwienienie lub świąd).

Często ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$  pacjentów):

- zakażenia dolnych dróg oddechowych (takie jak zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc);
- zakażenia górnych dróg oddechowych (w tym przeziębienie, katar, zapalenie zatok);
- zakażenie dróg moczowych, opryszczka wargowa, półpasiec;
- zawroty głowy, w tym ośrodkowe zawroty głowy, ból głowy;
- zapalenie oka;
- kaszel, ból gardła;
- nudności, biegunka, bóle brzucha, owrzodzenie jamy ustnej;
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych;
- wysypka, świąd, wypadanie włosów;
- uczucie zmęczenia;
- gorączka.

Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  i  $< 1/100$  pacjentów):

- ciężkie zakażenia (takie jak posocznica [zakażenie krwi]), zakażenia stawów, grzybice;
- brodawki skórne;
- niedokrwistość, zmniejszenie liczby białych krwinek;
- reakcje alergiczne;
- zwiększenie stężenia lipidów, zaburzenia łaknienia;
- niepokój, depresja, senność i trudności z zasypianiem;
- zaburzenia neurologiczne (takie jak stwardnienie rozsiane i zapalenie nerwu wzrokowego), zaburzenia smaku;
- zaburzenia widzenia;
- dolegliwości uszne;

- wrazenie szybkiego bicia serca, podwyższone ciśnienie tętnicze;
- astma, duszność;
- objawy ze strony układu pokarmowego (takie jak wymioty, niestrawność, zaparcia), krwawienie z odbytnicy;
- zmiany skórne (takie jak łuszczyca, wyprysk lub zakażenia), swędząca wysypka, wolne gojenie się ran;
- osłabienie mięśni;
- zaburzenia ze strony układu moczowego (takie jak krew w moczu, zwiększenie częstości oddawania moczu);
- zwiększone krwawienie miesiączkowe;
- objawy grypopodobne, bóle w klatce piersiowej, obrzęki stóp.

Rzadko (< 1/1 000):

- jaskra;
- rak skóry;
- zaburzenia czynności tarczycy;
- białko w moczu.

Inne działania niepożądane, które obserwowano u pacjentów stosujących lek Humira: gruźlica i inne zakażenia oportunistyczne (zakażenia, które występują, gdy odporność na choroby ulega zmniejszeniu); choroby płuc.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

## 5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK HUMIRA

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Humira w ampułko-strzykawce po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie/blistrze/pudełku tekturowym. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Przechowywać ampułko-strzykawkę w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym. Nie zamrażać.

## 6. INNE INFORMACJE

Lek Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z igłą w osłonie zabezpieczającej jest dostarczany w postaci jałowego roztworu 40 mg adalimumabu rozpuszczonego w 0,8 ml roztworu.

### Co zawiera lek Humira

Substancją czynną leku jest adalimumab.

Inne składniki leku to mannitol, kwas cytrynowy jednowodny, sodu cytrynian, sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, polisorbat 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.

### Jak wygląda lek Humira w ampułko-strzykawce i co zawiera opakowanie

Ampułko-strzykawka z lekiem Humira jest szklaną strzykawką z igłą w osłonie zabezpieczającej zawierającą roztwór adalimumabu.

Każde opakowanie zawiera 1 ampułko-strzykawkę z igłą w osłonie zabezpieczającej do podawania leku w szpitalu lub podawania przez pielęgniarkę oraz 1 gazik nasączony alkoholem. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Lek Humira jest także dostępny w fiolce lub we wstrzykiwaczu.

### **Podmiot odpowiedzialny**

Abbott Laboratories Ltd.  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Wielka Brytania

### **Wytwórca**

Abbott Biotechnology Deutschland GmbH  
Max-Planck-Ring 2  
D - 65205 Wiesbaden  
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

### **België/Belgique/Belgien**

Abbott SA  
Parc Scientifique  
Rue du Bosquet, 2  
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve  
Tél/Tel: + 32 10 475311

### **Luxembourg/Luxemburg**

Abbott SA  
Parc Scientifique  
Rue du Bosquet, 2  
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 10 475311

### **България**

Т.П. Абот Лабораторис С.А.  
ул. Оборише № 45  
София 1504  
Тел.: + 359 2 846 8429

### **Magyarország**

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.  
Teve u. 1/a-c.  
H-1139 Budapest  
Tel.: + 36 1 465 2100

### **Česká republika**

Abbott Laboratories s. r. o.  
Hadovka Office Park  
Evropská 2590/33d  
CZ-160 00 Praha 6  
Tel: + 420 267 292 111

### **Malta**

V.J.Salomone Pharma Limited  
79, Simpson Street,  
Marsa HMR 14,  
Malta  
Tel: + 356 22983201

### **Danmark**

Abbott Laboratories A/S  
Smakkedalen 6  
DK-2820 Gentofte  
Tlf: + 45 39 77-00-00

### **Nederland**

Abbott BV  
Siriusdreef 51  
NL-2132 WT Hoofddorp  
Tel: + 31 (0) 23 5544400

### **Deutschland**

Abbott GmbH & Co. KG  
Max-Planck-Ring 2  
D-65205 Wiesbaden  
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

### **Norge**

Abbott Norge AS  
PO Box 1, N-1330 Fornebu  
Martin Linges vei 25,  
N-1367 Snarøya

Tlf: + 47 81 55 99 20

### **Eesti**

Abbott Laboratories Baltics  
Vienibas 87h  
LV-1004 Riia  
Läti  
Tel: + 371 7605580

### **Ελλάδα**

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ)Α.Β.Ε.Ε.  
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512  
GR 174 56 Άλιμος, Αθήνα  
Τηλ: + 30 21 0 9985-222

### **España**

Abbott Laboratories, S.A.  
Avenida de Burgos, 91  
E-28050 Madrid  
Tel: + 34 9 1 337-5200

### **France**

Abbott France  
10, rue d'Arcueil  
BP 90233  
F-94528 Rungis Cedex  
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

### **Ireland**

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd  
4051 Kingswood Drive  
Citywest Business Campus  
IRL-Dublin 24,  
Tel: + 353 (0) 1 469-1500

### **Ísland**

Vistor hf.  
Hörgatún 2  
IS-210 Garðabær  
Tel: + 354 535 7000

### **Italia**

Abbott SpA  
I-04010 Campoverde di Aprilia  
(Latina)  
Tel: + 39 06 928921

### **Κύπρος**

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd  
Θεοτόκη 4B  
1055 Λευκωσία  
Τηλ.: + 357 22 34 74 40

### **Latvija**

Abbott Laboratories Baltics

### **Österreich**

Abbott Ges.m.b.H.  
Perfektastrasse 84A  
A-1230 Wien  
Tel: + 43 1 891-22

### **Polska**

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.  
ul. Domaniewska 41  
PL-02-672 Warszawa  
Tel.: + 48 22 606-10-50

### **Portugal**

Abbott Laboratórios, Lda.  
Estrada de Alfragide, nº 67  
Alfrapark, Edifício D,  
P-2610-008 Amadora  
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

### **România**

Abbott Laboratories S.A.  
Bucharest Business Park  
Șos. București-Ploiești 1A  
Corp B, etaj 3, sector 1  
013681 București  
Tel: +40 21 529 30 00

### **Slovenija**

Abbott Laboratories d.o.o.  
Dunajska 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: + 386 (1) 43 22 322

### **Slovenská republika**

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.  
Trnavská cesta 70  
SK-821 02 Bratislava 2  
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

### **Suomi/Finland**

Abbott OY  
Pihatörmä 1A/Gårdsbrinken 1B  
FIN-02240 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

### **Sverige**

Abbott Scandinavia AB  
Box 509/Gårdsvägen 8  
S-169 29 Solna/S-169 70 Solna  
Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

### **United Kingdom**

Abbott Laboratories Ltd



Vienibas 87h  
LV-1004 Rīga  
Tel: + 371 7605580

Abbott House  
Unit 2, Vanwall Road  
Vanwall Business Park  
Maidenhead  
Berkshire SL6 4XE - UK  
Tel: + 44 (0) 1628 773355

**Lietuva**  
Abbott Laboratories Baltics  
Vienibas 87h  
LV-1004 Rīga  
Latvia  
Tel: + 371 7605580

**Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}**

## ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

**Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu**  
Adalimumab

### **Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz przekaze pacjentowi „Kartę informacyjną dla pacjenta” zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie stosowania leku, o których należy pamiętać przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia. Kartę informacyjną dla pacjenta należy zachować wraz z ulotką dla pacjenta.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet gdy objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

### **Spis treści ulotki:**

1. Co to jest lek Humira i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Humira
3. Jak stosować lek Humira
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Humira
6. Inne informacje

### **1. CO TO JEST LEK HUMIRA I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE**

Humira przeznaczona jest do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczykowego zapalenia stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Jest lekiem, który zmniejsza nasilenie procesu zapalnego w tych chorobach. Substancja czynna – adalimumab – jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym otrzymanym z hodowli komórkowej. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które rozpoznają inne swoiste białka i wiążą się z nimi. Adalimumab wiąże się ze swoistym białkiem (czynnik martwicy nowotworów – TNF $\alpha$ ), które występuje w zwiększonym stężeniu w chorobach zapalnych takich jak, reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczykowe zapalenie stawów i zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa.

#### Reumatoidalne zapalenie stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów. W przypadku czynnego, umiarkowanego lub ciężkiego reumatoidalnego zapalenia stawów, pacjentom można najpierw podawać inne leki zmniejszające nasilenie objawów choroby takie, jak metotreksat. W razie braku zadowalającej poprawy w odpowiedzi na te leki, pacjenci otrzymują lek Humira w celu leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów. Wykazano również, że lek Humira spowalnia szybkość rozwoju uszkodzeń stawów spowodowanych przez chorobę i powoduje poprawę stanu czynnościowego.

Lek Humira można również stosować w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego zapalenia stawów bez uprzedniego leczenia metotreksatem.

Wykazano, że lek Humira spowalnia szybkość rozwoju uszkodzeń chrząstki i kości stawów spowodowanych przez chorobę i powoduje poprawę stanu czynnościowego.

Zazwyczaj lek Humira stosuje się z metotreksatem. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, możliwe jest podawanie samego leku Humira.

#### Łuszczykowe zapalenie stawów

Łuszczycowe zapalenie stawów jest zapaleniem stawów związanym z łuszczycą.

### Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa jest chorobą zapalną kręgosłupa. Chorzy na zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa otrzymują najpierw inne leki. Jeśli nie reagują wystarczająco dobrze na te leki, otrzymują lek Humira w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby zdiagnozowanych przez lekarza i odczuwanych przez pacjenta.

### Choroba Leśniowskiego-Crohna

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest chorobą zapalną przewodu pokarmowego. Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna otrzymują najpierw inne leki. Jeśli w odpowiedzi na te leki nie wystąpi poprawa, otrzymują lek Humira w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby zdiagnozowanych przez lekarza i odczuwanych przez pacjenta.

## **2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU HUMIRA**

### **Kiedy nie stosować leku Humira**

- Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na adalimumab lub którykolwiek z pozostałych składników leku Humira.
- Jeśli u pacjenta występuje ciężkie zakażenie, w tym czynna gruźlica (patrz „Zachować szczególną ostrożność stosując lek Humira”). Należy bezwzględnie poinformować lekarza, gdy u pacjenta występują objawy zakażenia, np. gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia, kłopoty z zębami.
- Jeśli u pacjenta występuje umiarkowana lub ciężka niewydolność serca. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o poważnej chorobie serca w przeszłości lub obecnie (patrz „Zachować szczególną ostrożność stosując lek Humira”).

### **Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Humira**

- Jeśli u pacjenta wystąpią reakcje alergiczne takie, jak uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, zawroty głowy, obrzęk lub wysypka należy przerwać wstrzykiwanie leku Humira i natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- Osłonka igły strzykawki zawiera kauczuk naturalny (lateks). Może to powodować ciężkie reakcje alergiczne u pacjentów wrażliwych na lateks. Pacjentów z rozpoznaną nadwrażliwością na lateks należy poinformować, aby nie dotykali wewnętrznej części osłonki.
- Jeśli u pacjenta występuje zakażenie, w tym długotrwałe lub miejscowe zakażenie (np. owrzodzenie podudzia), przed rozpoczęciem stosowania leku Humira należy poradzić się lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- Podczas stosowania leku Humira może się zwiększyć podatność na infekcje w tym poważne zakażenia, gruźlicę, zakażenia oportunistyczne i posocznice, co może w rzadkich przypadkach zagrażać życiu. W przypadku wystąpienia u pacjenta takich objawów, jak gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub kłopoty z zębami należy bezwzględnie poinformować lekarza.
- U pacjentów otrzymujących lek Humira informowano o przypadkach gruźlicy. Dlatego przed rozpoczęciem podawania leku Humira lekarz sprawdzi, czy u pacjenta nie występują zdiagnozowane przez lekarza i odczuwane przez pacjenta objawy gruźlicy. Badanie będzie obejmowało szczegółowy wywiad lekarski, zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej i próbę

tuberkulinową. Informację o wykonaniu tych badań należy wpisać do karty informacyjnej dla pacjenta. Konieczne jest poinformowanie lekarza o przebytej gruźlicy lub bliskich kontaktach z chorymi na gruźlicę w przeszłości. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu wystąpią objawy gruźlicy (uporczywy kaszel, utrata masy ciała, apatia, niewielka gorączka) lub innej choroby zakaźnej.

- Należy poinformować lekarza, jeśli w przeszłości u pacjenta występowały nawracające zakażenia lub inne schorzenia zwiększające zagrożenie wystąpieniem zakażeń.
- Należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli pacjent jest nosicielem wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), jeśli choruje na zapalenie wątroby typu B lub jeśli sądzi, że należy do grupy zwiększonego ryzyka zakażenia HBV. Lek Humira może powodować reaktywację HBV u osób będących nosicielami tego wirusa. W niektórych rzadkich przypadkach, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących inne leki obniżające odporność układu immunologicznego, reaktywacja HBV może zagrażać życiu.
- W przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego lub stomatologicznego należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku Humira.
- Jeśli pacjent choruje na stwardnienie rozsiane, lekarz zdecyduje, czy można zastosować lek Humira.
- W czasie przyjmowania leku Humira nie wolno stosować niektórych szczepionek. Przed zastosowaniem każdej szczepionki należy poradzić się lekarza.
- Jeśli u pacjenta otrzymującego lek Humira występuje łagodna niewydolność serca, konieczna jest dokładna stała kontrola kardiologiczna. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o poważnej chorobie serca w przeszłości lub obecnie. W przypadku wystąpienia nowych objawów niewydolności serca lub nasilenia istniejących objawów (np. duszność lub obrzęki stóp) należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- U niektórych pacjentów dojść może do zmniejszenia wytwarzania komórek krwi pomocnych w zwalczaniu zakażeń lub tamowaniu krwawienia. Jeśli u pacjenta wystąpi nieustępująca gorączka, siniaki, skłonność do krwawień lub błądź należy natychmiast zgłosić się do lekarza. Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia.
- U pacjentów przyjmujących lek Humira lub inne leki z grupy antagonistów TNF w bardzo rzadkich przypadkach występowały pewne rodzaje nowotworów. Ryzyko wystąpienia nowotworu układu limfatycznego zwanego chłoniakiem może być większe od przeciętnego u osób z cięższą postacią reumatoidalnego zapalenia stawów chorujących od dłuższego czasu. Ryzyko może być większe u pacjentów stosujących lek Humira. Ponadto, u pacjentów przyjmujących lek Humira obserwowano bardzo rzadkie przypadki raka skóry nie będącego czerniakiem.
- O nowotworach, innych niż chłoniak, informowano u pacjentów ze szczególnym rodzajem choroby płuc zwanej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) leczonych innym lekiem blokującym TNF. Jeśli pacjent choruje na POChP lub jest nałogowym palaczem, powinien omówić z lekarzem, czy stosowanie leku blokującego TNF jest dla niego odpowiednie.

### **Stosowanie leku Humira z innymi lekami**

Lek Humira można przyjmować łącznie z metotreksatem lub niektórymi innymi lekami przeciwreumatycznymi zmniejszającymi nasilenie objawów (sulfasalazyna, hydroksychlorochina, leflunomid lub preparaty złota do wstrzykiwań), steroidami lub lekami przeciwbólowymi, łącznie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, nawet tych, które wydawane są bez recepty.

Nie należy stosować równocześnie leku Humira i leków zawierających substancję anakinra. W razie wątpliwości należy zapytać lekarza.

### **Stosowanie leku Humira z jedzeniem i pićm**

Jedzenie i picie nie powinno wpływać na działanie leku Humira ponieważ lek ten podawany jest podskórnie.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Działanie leku Humira u kobiet w ciąży nie jest znane i dlatego nie zaleca się jego stosowania w okresie ciąży. Pacjentki powinny unikać zajścia w ciążę i stosować odpowiednie metody zapobiegania ciąży w czasie stosowania leku Humira i przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Nie wiadomo czy adalimumab przenika do mleka matki.

Kobiety karmiące piersią powinny przerwać karmienie w czasie stosowania leku Humira i nie karmić przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn**

Lek Humira nie powinien oddziaływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn.

### **Ważne informacje o niektórych składnikach leku Humira**

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **3. JAK STOSOWAĆ LEK HUMIRA**

Lek Humira należy zawsze stosować dokładnie zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Lek Humira wstrzykuje się podskórnie. Zazwyczaj stosowana dawka u dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów i zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce. Zwykle stosowany schemat dawkowania w chorobie Leśniowskiego-Crohna to 80 mg w tygodniu 0, a następnie 40 mg co drugi tydzień począwszy od 2. tygodnia. W przypadkach, gdy konieczne jest uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać dawkę 160 mg w tygodniu 0 (4 wstrzyknięcia w ciągu jednej doby lub 2 wstrzyknięcia na dobę przez dwa kolejne dni), 80 mg (2 wstrzyknięcia) w 2. tygodniu, a następnie 40 mg (1 wstrzyknięcie) co drugi tydzień. W zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie, lekarz może zwiększyć dawkę do 40 mg co tydzień. Wstrzyknięcia leku Humira należy stosować tak długo jak zaleci to lekarz.

W reumatoidalnym zapaleniu stawów podczas stosowania leku Humira nadal podaje się metotreksat. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, możliwe jest podawanie samego leku Humira.

Jeśli podczas stosowania leku Humira w reumatoidalnym zapaleniu stawów nie podaje się metotreksatu, lekarz może zalecić podawanie 40 mg adalimumabu raz w tygodniu.

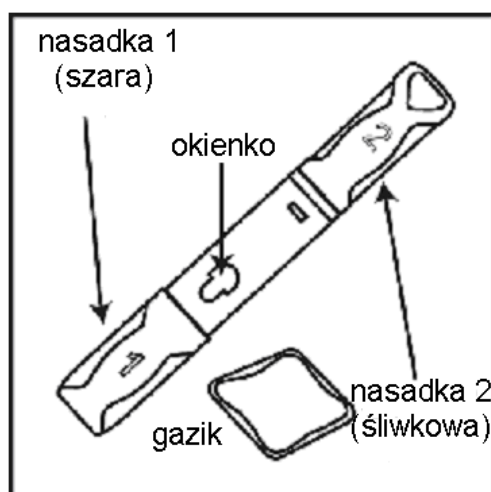
### **Jak wstrzykiwać samemu sobie lek Humira**

Poniższe instrukcje wyjaśniają jak wstrzykiwać samemu sobie lek Humira stosując wstrzykiwacz. Prosimy o dokładne przeczytanie instrukcji i wykonywanie zawartych w nich zaleceń w podanej kolejności. Lekarz lub pielęgniarka nauczą pacjenta jak samemu sobie wykonać wstrzyknięcie. Nie należy podejmować próby wykonania wstrzyknięcia zanim nie zrozumiemy jak je przygotować i wykonać. Po odpowiednim przeszkoleniu wstrzyknięcie może wykonać sam pacjent lub inna osoba, na przykład członek rodziny lub ktoś znajomy.

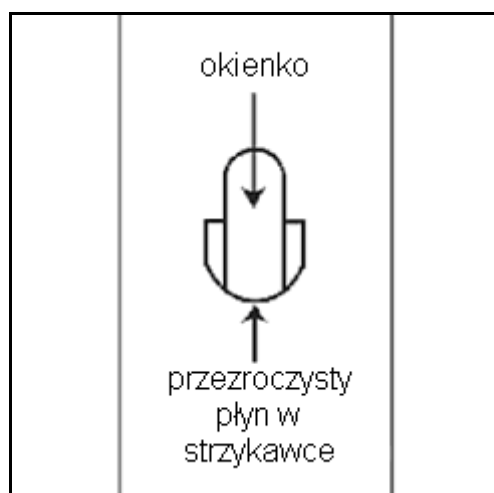
### Co należy zrobić zanim wstrzykniemy samemu sobie lek Humira

1. Umyć dokładnie ręce.
2. Wyjąć z lodówki tackę zawierającą jedną dawkę leku Humira we wstrzykiwaczu.
3. Nie wstrząsać, ani nie upuścić wstrzykiwacza.
4. Ułożyć na czystej powierzchni:

- jeden wstrzykiwacz zawierający lek Humira
- jeden gazik nasączony alkoholem

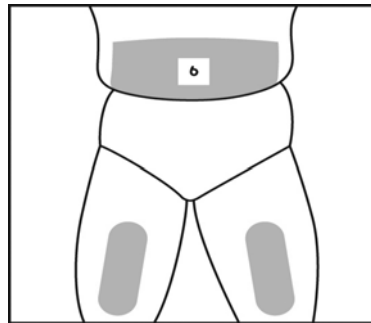


5. Sprawdzić termin ważności podany na wstrzykiwaczu. Nie stosować leku po upływie terminu ważności (podano miesiąc i rok).
6. Uchwycić wstrzykiwacz tak aby szara nasadka (oznaczona „1”) znajdowała się u góry. Przez okienka na bokach wstrzykiwacza sprawdzić wygląd roztworu leku Humira. Roztwór musi być przezroczysty i bezbarwny. Jeśli jest mętny lub przebarwiony, albo zawiera kłaczkę lub cząstki, nie wolno go używać. Nie stosować wstrzykiwacza, który uległ zamarznięciu lub był narażony na bezpośrednie działanie światła słonecznego.



## Gdzie należy wykonać wstrzyknięcie

1. Wybrać miejsce na powierzchni uda lub brzucha (z wyjątkiem powierzchni wokół pępka).



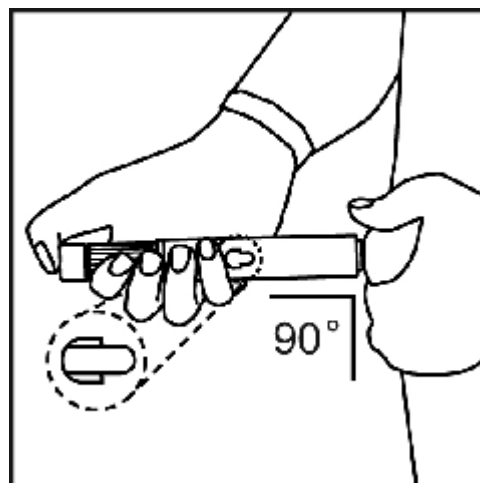
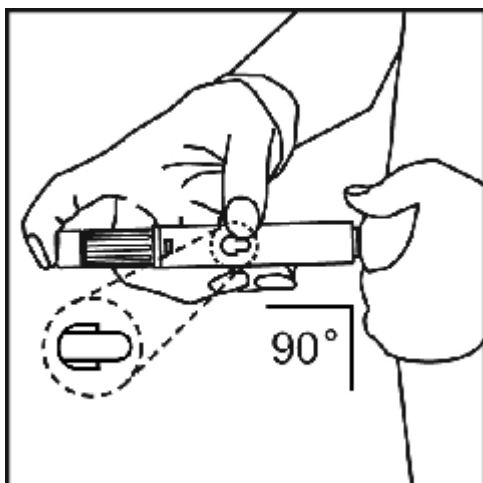
2. Za każdym razem wykonywać wstrzyknięcie w innym miejscu, aby nie doprowadzić do bolesności w jednym miejscu. Każde nowe wstrzyknięcie należy wykonywać w odległości co najmniej 3 cm od miejsca ostatniego wstrzyknięcia.
3. Nie wstrzykiwać w miejscu, gdzie skóra jest zaczerwieniona, zasiniona lub twarda. Może to być oznaką zakażenia.

## Jak wykonać wstrzyknięcie

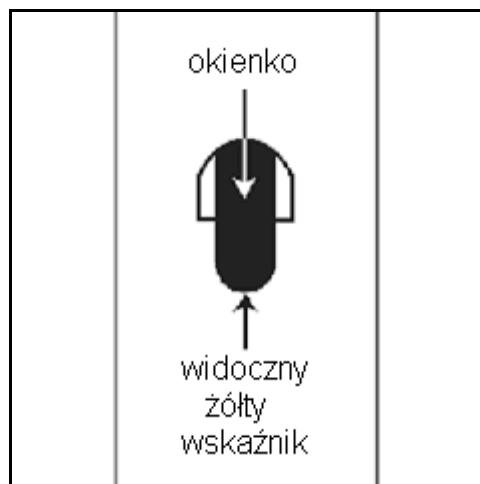
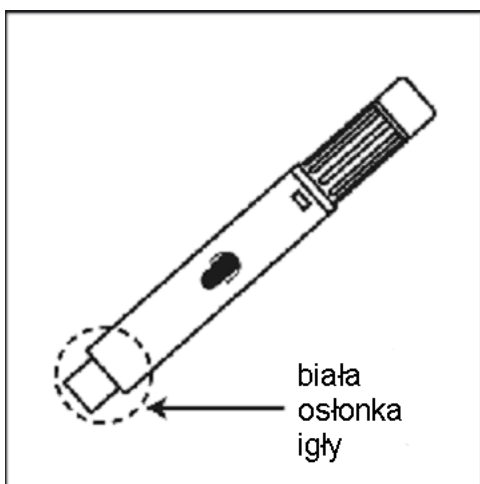
1. Przetrzeć miejsce wstrzyknięcia kolistym ruchem przy pomocy dołączonego gazika nasączonego alkoholem. Nie dotykać tego miejsca przed wstrzyknięciem.
2. Przytrzymać wstrzykiwacz jedną ręką, szarą nasadką („1”) do dołu. Drugą ręką ściągnąć szarą nasadkę („1”) prostym ruchem i wyrzucić nasadkę. Sprawdzić czy wraz z nasadką usunięta została mała szara osłonka igły strzykawki. Odsłonięta zostanie teraz biała osłonka igły. Nie dotykać igły osadzonej w cylindrze. **NIE NAKŁADAĆ POWTÓRNIE NASADKI**, ponieważ może to uszkodzić znajdującą się wewnątrz igłę.
3. Ściągnąć prostym ruchem śliwkową nasadkę zabezpieczającą (oznaczona „2”) odsłaniając znajdujący się u góry przycisk aktywujący w kolorze śliwkowym. Wstrzykiwacz jest teraz gotowy do użycia. Nie naciskać przycisku aktywującego zanim wstrzykiwacz nie zostanie ustawiony w odpowiednim położeniu, ponieważ spowoduje to uwolnienie leku. **NIE NAKŁADAĆ POWTÓRNIE NASADKI**, ponieważ może to spowodować uwolnienie leku ze wstrzykiwacza.

## Wykonywanie wstrzyknięcia

1. Wolną ręką delikatnie uchwycić sporą powierzchnię oczyszczonej skóry i mocno przytrzymać (patrz poniżej).
2. Umieścić białe zakończenie wstrzykiwacza pod kątem prostym (90°) do skóry tak, aby widoczne było okienko.
3. Przytrzymując cylinder wstrzykiwacza, nacisnąć lekko na miejsce wstrzyknięcia (przytrzymując w miejscu i nie poruszając).
4. Gdy pacjent gotowy jest do wykonania wstrzyknięcia, należy nacisnąć palcem wskazującym lub kciukiem znajdujący się u góry przycisk aktywujący w kolorze śliwkowym (patrz poniżej). Słysząc trzask, gdy igła zostanie uwolniona, a pacjent odczuje lekkie ukłucie podczas wprowadzania igły pod skórę.
5. Naciskać przycisk i przytrzymać wstrzykiwacz w miejscu naciskając z tą samą siłą przez około **10 sekund, co zapewni wstrzyknięcie całej dawki**. Nie usuwać wstrzykiwacza podczas wykonywania wstrzyknięcia.



6. Podczas wstrzyknięcia widać przesuwanie się żółtego wskaźnika do okienek. Wstrzyknięcie jest zakończone, kiedy żółty wskaźnik przestaje się przesuwać.
7. Prostym ruchem unieść wstrzykiwacz znad miejsca wstrzyknięcia. Biała osłonka igły zsunie się po igłę i wskoczy na miejsce na jej zakończeniu. Nie próbować dotknąć igły. Biała osłonka na igłę zabezpiecza przed jej dotknięciem.



8. W miejscu wstrzyknięcia może się pojawić kropla krwi. Przy pomocy wacika lub gazika można uciskać miejsce wstrzyknięcia przez 10 sekund. Nie trzeć miejsca wstrzyknięcia. Można nałożyć przylepiec z opatrunkiem.

### Wyrzucanie wstrzykiwacza

- Nie nakładać powtórnie żadnej z nasadek na wstrzykiwacz.
- Natychmiast włożyć wykorzystany wstrzykiwacz do specjalnego pojemnika zgodnie z instrukcjami lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.
- Trzymać ten pojemnik w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
- Nigdy nie wyrzucać wykorzystanych wstrzykiwaczy do domowych pojemników na śmieci.
- Każdy wstrzykiwacz stosować wyłącznie do jednego wstrzyknięcia.

### Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Humira

W razie przypadkowego wstrzyknięcia leku Humira częściej niż to zalecił lekarz, należy zgłosić się do lekarza i poinformować o przyjęciu dodatkowej dawki. Zawsze należy ze sobą zabrać opakowanie zewnętrzne leku, nawet jeśli jest ono puste.



## **Pominięcie zastosowania leku Humira**

Jeśli pacjent zapomni wykonać wstrzyknięcie, powinien wstrzyknąć następną dawkę leku Humira, gdy tylko sobie o tym przypomni. Kolejną dawkę należy wstrzyknąć w ustalonym pierwotnie dniu.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE**

Jak każdy lek, Humira może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one występują. Większość działań niepożądanych ma łagodny lub umiarkowany charakter. Niektóre jednak mogą być poważne i wymagać leczenia. Działania niepożądane mogą występować co najmniej przez 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku.

W razie pojawienia się któregokolwiek z poniższych objawów należy natychmiast powiadomić lekarza:

- ciężka wysypka, pokrzywka lub inne objawy reakcji alergicznej;
- obrzęk twarzy, dłoni, stóp;
- trudności w oddychaniu, trudności w połykaniu;
- duszność podczas wysiłku lub po położeniu się lub obrzęk stóp;
- objawy i oznaki wskazujące na zaburzenia krwi takie, jak utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, błądź.

W razie stwierdzenia któregokolwiek z poniższych objawów należy tak szybko jak to możliwe powiadomić lekarza:

- objawy zakażenia takie, jak gorączka, złe samopoczucie, zranienia, kłopoty z zębami, uczucie pieczenia podczas oddawania moczu;
- uczucie osłabienia lub zmęczenia;
- kaszel;
- wrażenie mrowienia;
- wrażenie drętwienia;
- podwójne widzenie;
- osłabienie siły mięśni w kończynach.

Opisane powyżej objawy mogą być oznakami wymienionych poniżej działań niepożądanych, które obserwowano podczas stosowania leku Humira.

Bardzo często ( $\geq 1/10$  pacjentów):

- odczyny w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, zaczerwienienie lub świąd).

Często ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$  pacjentów):

- zakażenia dolnych dróg oddechowych (takie jak zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc);
- zakażenia górnych dróg oddechowych (w tym przeziębienie, katar, zapalenie zatok);
- zakażenie dróg moczowych, opryszczka wargowa, półpasiec;
- zawroty głowy, w tym ośrodkowe zawroty głowy, ból głowy;
- zapalenie oka;
- kaszel, ból gardła;
- nudności, biegunka, bóle brzucha, owrzodzenie jamy ustnej;
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych;
- wysypka, świąd, wypadanie włosów;
- uczucie zmęczenia;
- gorączka.

Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  i  $< 1/100$  pacjentów):

- ciężkie zakażenia (takie jak posocznica [zakażenie krwi]), zakażenia stawów, grzybice;
- brodawki skórne;
- niedokrwistość, zmniejszenie liczby białych krwinek;
- reakcje alergiczne;
- zwiększenie stężenia lipidów, zaburzenia łaknienia;
- niepokój, depresja, senność i trudności z zasypianiem;
- zaburzenia neurologiczne (takie jak stwardnienie rozsiane i zapalenie nerwu wzrokowego), zaburzenia smaku;
- zaburzenia widzenia;
- dolegliwości uszne;
- wrazenie szybkiego bicia serca, podwyższone ciśnienie tętnicze;
- astma, duszność;
- objawy ze strony układu pokarmowego (takie jak wymioty, niestrawność, zaparcia), krwawienie z odbytnicy;
- zmiany skórne (takie jak łuszczyca, wyprysk lub zakażenia), swędząca wysypka, wolne gojenie się ran;
- osłabienie mięśni;
- zaburzenia ze strony układu moczowego (takie jak krew w moczu, zwiększenie częstości oddawania moczu);
- zwiększone krwawienie miesięczkowe;
- objawy grypopodobne, bóle w klatce piersiowej, obrzęki stóp.

Rzadko (< 1/1 000):

- jaskra;
- rak skóry;
- zaburzenia czynności tarczycy;
- białko w moczu.

Inne działania niepożądane, które obserwowano u pacjentów stosujących lek Humira: gruźlica i inne zakażenia oportunistyczne (zakażenia, które występują, gdy odporność na choroby ulega zmniejszeniu); choroby płuc.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

## 5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK HUMIRA

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Humira we wstrzykiwaczu po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie/blistrze/pudełku tekturowym. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Przechowywać wstrzykiwacz w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym. Nie zamrażać.

## 6. INNE INFORMACJE

Lek Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu jest dostarczany w postaci jałowego roztworu 40 mg adalimumabu rozpuszczonego w 0,8 ml roztworu.

### Co zawiera lek Humira

Substancją czynną leku jest adalimumab.

Inne składniki leku to mannitol, kwas cytrynowy jednowodny, sodu cytrynian, sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, polisorbat 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.

### **Jak wygląda lek Humira we wstrzykiwaczu i co zawiera opakowanie**

Wstrzykiwacz do jednorazowego użycia jest szarego i śliwkowego koloru i zawiera szklaną strzykawkę z lekiem Humira. Posiada dwie nasadki – szarą oznaczoną „1” i śliwkową oznaczoną „2”. Po obu stronach wstrzykiwacza znajduje się okienko przez które można zobaczyć roztwór leku Humira wewnątrz strzykawki.

Lek Humira we wstrzykiwaczu jest dostępny w opakowaniach zawierających 1, 2, 4 lub 6 wstrzykiwaczy. Do każdego wstrzykiwacza dołączony jest 1 gazik nasączony alkoholem. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Lek Humira jest także dostępny w fiolce lub ampułko-strzykawce.

### **Podmiot odpowiedzialny**

Abbott Laboratories Ltd.  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Wielka Brytania

### **Wytwórca**

Abbott Biotechnology Deutschland GmbH  
Max-Planck-Ring 2  
D-65205 Wiesbaden  
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

### **België/Belgique/Belgien**

Abbott SA  
Parc Scientifique  
Rue du Bosquet, 2  
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve  
Tél/Tel: +32 10 475311

### **Luxembourg/Luxemburg**

Abbott SA  
Parc Scientifique  
Rue du Bosquet, 2  
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 10 475311

### **България**

Т.П. Абот Лабораторис С.А.  
ул. Оборище № 45  
София 1504  
Тел.: + 359 2 846 8429

### **Magyarország**

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.  
Teve u. 1/a-c.  
H-1139 Budapest  
Tel.: + 36 1 465 2100

### **Česká republika**

Abbott Laboratories s. r. o.  
Hadovka Office Park  
Evropská 2590/33d  
CZ-160 00 Praha 6  
Tel: + 420 267 292 111

### **Malta**

V.J.Salomone Pharma Limited  
79, Simpson Street,  
Marsa HMR 14,  
Malta  
Tel: + 356 22983201

**Danmark**

Abbott Laboratories A/S  
Smakkedalen 6  
DK-2820 Gentofte  
Tlf: + 45 39 77-00-00

**Deutschland**

Abbott GmbH & Co. KG  
Max-Planck-Ring 2  
D-65205 Wiesbaden  
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

**Eesti**

Abbott Laboratories Baltics  
Vienibas 87h  
LV-1004 Riia  
Läti  
Tel: + 371 7605580

**Ελλάδα**

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ)A.B.E.E.  
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512  
GR 174 56 Άλιμος, Αθήνα  
Τηλ: + 30 21 0 9985-222

**España**

Abbott Laboratories, S.A.  
Avenida de Burgos, 91  
E-28050 Madrid  
Tel: + 34 9 1 337-5200

**France**

Abbott France  
10, rue d'Arcueil  
BP 90233  
F-94528 Rungis Cedex  
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

**Ireland**

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd  
4051 Kingswood Drive  
Citywest Business Campus  
IRL-Dublin 24,  
Tel: + 353 (0) 1 469-1500

**Ísland**

Vistor hf.  
Hörgatún 2  
IS-210 Garðabær  
Tel: + 354 535 7000

**Italia**

Abbott SpA  
I-04010 Campoverde di Aprilia

**Nederland**

Abbott BV  
Siriusdreef 51  
NL-2132 WT Hoofddorp  
Tel: + 31 (0) 23 5544400

**Norge**

Abbott Norge AS  
PO Box 1, N-1330 Fornebu  
Martin Linges vei 25,  
N-1367 Snarøya  
Tlf: + 47 81 55 99 20

**Österreich**

Abbott Ges.m.b.H.  
Perfektastrasse 84A  
A-1230 Wien  
Tel: + 43 1 891-22

**Polska**

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.  
ul. Domaniewska 41  
PL-02-672 Warszawa  
Tel.: + 48 22 606-10-50

**Portugal**

Abbott Laboratórios, Lda.  
Estrada de Alfragide, nº 67  
Alfrapark, Edifício D,  
P-2610-008 Amadora  
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

**România**

Abbott Laboratories S.A.  
Bucharest Business Park  
Șos. București-Ploiești 1A  
Corp B, etaj 3, sector 1  
013681 București  
Tel: +40 21 529 30 00

**Slovenija**

Abbott Laboratories d.o.o.  
Dunajska 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: + 386 (1) 43 22 322

**Slovenská republika**

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.  
Trnavská cesta 70  
SK-821 02 Bratislava 2  
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

**Suomi/Finland**

Abbott OY  
Pihatörmä 1A/Gårdsbrinken 1B

(Latina)  
Tel: + 39 06 928921

**Κύπρος**  
Lifepharm (Z.A.M.) Ltd  
Θεοτόκη 4B  
1055 Λευκωσία  
Τηλ.: + 357 22 34 74 40

**Latvija**  
Abbott Laboratories Baltics  
Vienibas 87h  
LV-1004 Rīga  
Tel: + 371 7605580

**Lietuva**  
Abbott Laboratories Baltics  
Vienibas 87h  
LV-1004 Rīga  
Latvia  
Tel: + 371 7605580

FIN-02240 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

**Sverige**  
Abbott Scandinavia AB  
Box 509/Gårdsvägen 8  
S-169 29 Solna/S-169 70 Solna  
Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

**United Kingdom**  
Abbott Laboratories Ltd  
Abbott House  
Unit 2, Vanwall Road  
Vanwall Business Park  
Maidenhead  
Berkshire SL6 4XE - UK  
Tel: + 44 (0) 1628 773355

**Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}**