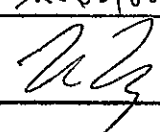


Приложение I

Кратка характеристика на лекарствения продукт

HUMIRA

ХЮМИРА

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №	12964 12963/06.05.06
№ 5/26 от 2006 СИМЕВАН-В	



1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Humira 40 mg solution for injection in pre-filled syringe
Хюмира 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка единична доза в предварително напълнена спринцовка от 0.8 ml съдържа 40 mg adalimumab.

Adalimumab е рекомбинантно човешко моноклонално антитяло, извлечено от клетки от яйчници на китайски хамстери.

За помощни вещества виж раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

Ревматоиден артрит

Humira в комбинация с метотрексат е показан за:

- лечение на умерено изразена до тежка форма на активен ревматоиден артрит при възрастни пациенти, когато отговорът към модифициращите заболяването антиревматични лекарствени продукти, включително метотрексат е недостатъчен.
- лечение на тежка, активна и напреднала форма на ревматоиден артрит при възрастни, които не са лекувани преди с метотрексат.

Humira може да се прилага като монотерапия в случай на непоносимост към метотрексат или когато продължителното лечение с метотрексат не е подходящо.

Humira показва намаляване степента на прогресия на ставното увреждане и подобряване на физическата функция, което е измерено с рентгеново изследване.

Псориатичен артрит

Humira е показана за лечение на активна и напреднала форма на псориатичен артрит при възрастни, когато отговорът към предходната, модифицираща заболяването антиревматична лекарствена терапия, е недостатъчен.

4.2 Дозировка и начин на употреба

Лечението с Humira трябва да се назначава и проследява от лекар-специалист с опит в диагностиката и лечението на ревматоидния артрит. На пациентите на лечение с Humira трябва да се дава специална карта.

След съответно обучение в инжекционна техника, пациентите могат да си самоназначават Humira, ако лекарят сметне това за уместно и под съответния медицински контрол, когато е необходимо.



Възрастни

Ревматоиден артрит

Препоръчителната доза Humira за възрастни пациенти с ревматоиден артрит е 40 mg adalimumab през седмица, в единична доза, инжектирана подкожно. По време на лечението с Humira може да продължи приложението на метотрексат.

По време на лечението с Humira може да продължи приложението на глюкокортикостероиди, салицилати, нестероидни противовъзпалителни или аналгетици. По отношение на комбиниране с други модифициращи заболяването антиревматични лекарствени продукти освен метотрексат, виж раздели 4.4. и 5.1.

При монотерапия, някои пациенти, които получават намаление в отговора си към Humira, могат да имат полза от увеличение на честотата на дозиране до 40 mg adalimumab ежеседмично.

Наличните данни предполагат, че клиничен отговор се постига обикновено в рамките на 12 седмично лечение. В рамките на този период, внимателно трябва да бъде преценена продължителната терапия при пациенти без отговор.

Псориатичен артрит

Препоръчителната доза Humira за възрастни пациенти с псориатичен артрит е 40 mg adalimumab през седмица, в единична доза, инжектирана подкожно.

Пациенти в напреднала възраст

Не е необходимо адаптиране на дозата.

Деца и подрастващи

Humira не е изследвана в тази популация от пациенти. Затова не може да бъде препоръчана употребата на Humira при пациенти на възраст под 18 години, докато не се получат други данни.

Увредена бъбречна и/или чернодробна функция

Humira не е изследвана в тази популация от пациенти. Не могат да бъдат направени препоръки за дозиране.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към лекарственото вещество adalimumab или някои от помощните вещества.

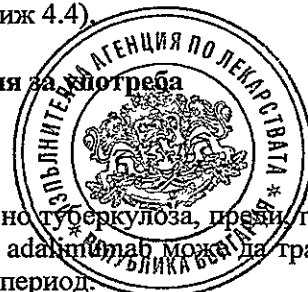
Активна туберкулоза или други тежки инфекции като сепсис и опортюнистични инфекции (виж раздел 4.4).

Умерена до тежка сърдечна недостатъчност (NYHA клас III/IV) (виж 4.4).

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Инфекции

Пациентите трябва да се следят от близо за инфекции, включително туберкулоза, преди, по време на и след лечението с Humira. Тъй като елиминирането на adalimumab може да трае до пет месеца, то проследяването трябва да продължава през този период.



Лечението с Humira не трябва да се започва при пациенти с активна инфекция, включително при хронични или локализиращи форми на инфекция, докато инфекцията не бъде овладяна.

Пациентите, които развиват нова инфекция по време на лечението с Humira, трябва да се проследяват отблизо. Ако пациентът развие нова сериозна инфекция приложението на Humira трябва да бъде прекратено, докато тя не бъде овладяна. Лекарят трябва внимателно да прецени приложението на Humira при пациенти с анамнеза за повтарящи се инфекции или при състояния предразполагащи пациентите към инфекции.

При приложение на Humira са съобщавани случаи на сериозни инфекции, сепсис, туберкулоза и други опортюнистични инфекции, в това число и фатални.

Преди започване на лечението с Humira всички пациенти трябва да се изследват както за активна, така и за неактивна (латентна) туберкулозна инфекция. Изследването трябва да обхваща обстойна анамнеза, с персонална анамнеза за туберкулоза или възможни предхождащи срещи с пациенти с активна туберкулоза, и минала и/или настояща имуносупресивна терапия. В съответствие с регионалните предписания трябва да се проведат и съответните скринингови изследвания (рентген на бял дроб или туберкулинов тест). Препоръчва се провеждането на тези тестове да бъде описано в картата на пациента. Напомня се на предписващите за риск от фалшиви, отрицателни резултати на кожен туберкулинов тест, особено при тежко болни пациенти или имунокомпрометирани пациенти.

Ако е установена активна туберкулоза, не трябва да се започва лечение с Humira (виж раздел 4.3).

При диагностицирана латентна туберкулоза трябва да се започне профилактично противотуберкулозно лечение в съответствие с регионалните предписания преди започване на лечението с Humira. При това положение, трябва внимателно да се прецени съотношението полза/риск от лечение с Humira.

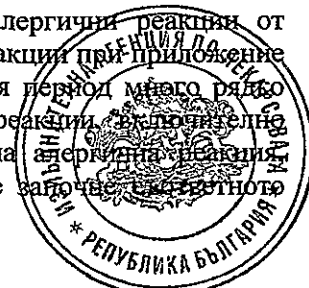
Пациентите трябва да бъдат инструктирани да потърсят медицинска помощ при наличие на белези/симптоми (напр. продължителна кашлица, загуба на тегло, субфебрилитет), които настъпват по време на или след лечение с Humira и предполагат наличие на туберкулозна инфекция.

Неврологични събития

В редки случаи антагонистите на TNF, в това число и Humira, могат да доведат до изостряне на клиничните симптоми и/или радиографски белези на демиелинизиращите заболявания. Лекарите, предписващи Humira, трябва да бъдат особено внимателни при пациенти с налично или новооткрито демиелинизиращо заболяване на централната нервна система.

Алергични реакции

По време на клиничните проучвания не са описани сериозни алергични реакции от подкожно приложение на Humira. Не са чести и леките алергични реакции при приложение на Humira по време на клинични проучвания. В постмаркетинговия период много рядко след приложение на Humira са съобщавани сериозни алергични реакции, включително анафилаксия. При настъпване на анафилаксия или друга сериозна алергична реакция приложението на Humira трябва неабавно да се прекрати и да се започне съответното лечение.



Имуносупресия

При проучване на 64 пациенти с ревматоиден артрит, които са били на лечение с Humira, не е установено потискане на свръхчувствителността от забавен тип, нивата на имуноглобулините или промяна в броя на ефекторните Т- и В-клетки, естествените килърни клетки, моноцитите, макрофагите и неутрофилите.

Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

В частите на контролирани клинични проучвания с TNF-антагонисти са наблюдавани повече случаи на лимфоми между пациентите получаващи TNF-антагонисти, в сравнение с пациентите-контроли. Въпреки това, случаите са редки, а периодът на проследяване на пациентите на плацебо е по-кратък в сравнение с пациентите, получаващи лечение с TNF-антагонисти. Освен това, наличен е минал, повишен риск за лимфоми при пациентите с ревматоиден артрит с дългогодишно, високо активно възпалително заболяване, което усложнява определянето на риска. Според настоящите познания, при пациенти лекувани с TNF-антагонисти, не може да бъде изключен възможен риск за развитие на лимфоми или други злокачествени заболявания.

Няма провеждани проучвания, които включват пациенти с анамнеза за злокачествени заболявания или че лечението продължава при пациенти, които са развили злокачествено заболяване, докато са получавали Humira. Следователно, трябва допълнително внимание, когато се има предвид лечение с Humira при тези пациенти (виж раздел 4.8).

Ваксинации

На 61 болни с ревматоиден артрит, на лечение с Humira и метотрексат, е направена пневмококова ваксинация. Повечето от пациентите получаващи Humira са показали ефективен В-клетъчен имунен отговор към пневмококовата полизахаридна ваксина. Поради липса на данни не се препоръчва приложението на живи ваксини заедно с Humira.

Застойна сърдечна недостатъчност

В клинично проучване с друг TNF-антагонист са наблюдавани влошаване на застойна сърдечна недостатъчност и повишена смъртност от застойна сърдечна недостатъчност. Случаи на влошаване на застойна сърдечна недостатъчност се съобщава и при пациенти на Humira. Humira трябва да се прилага с внимание на пациенти с лека сърдечна недостатъчност (NYHA клас I/II). Humira е противопоказана при умерена до тежка сърдечна недостатъчност (виж раздел 4.3). Лечението с Humira трябва да се преустанови при новопоявила се или с влошени симптоми застойна сърдечна недостатъчност.

Автоимунни процеси

Лечението с Humira може да доведе до образуване на автоимунни антитела. Не е известно влиянието на продължително лечение с Humira върху развитието на автоимунни заболявания.

Едновременно приложение на TNF-антагонисти и anakinra

Наблюдавани са сериозни инфекции при клинични проучвания на едновременно приложение на anakinra и друг TNF-антагонист, etanercept, без допълнителна клинична полза в сравнение със самостоятелното приложение на etanercept. Поради естеството на нежеланите реакции наблюдавани при комбинираната терапия на etanercept и anakinra, сходна токсичност би могла да произтече от комбинацията на anakinra с други TNF-антагонисти. Ето защо не се препоръчва комбинирането на adalimumab и anakinra.



Хирургия

Наличен е ограничен опит за безопасността на хирургичните процедури при пациенти на лечение с Humira. Ако се планува хирургична интервенция трябва да се има предвид продължителния полуживот на adalimumab. Пациент, който се нуждае от операция, докато е на Humira, трябва да се проследява отблизо за инфекции и да се вземат съответни мерки. Опитът за безопасността при пациенти, подложени на артропластика, докато получават Humira е ограничен.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Humira е изследван при пациенти с ревматоиден артрит, приемащи Humira като монотерапия и такива, на съпътстващо лечение с метотрексат. Когато Humira се дава съвместно с метотрексат, образуването на антитела е ниско (<1%) в сравнение със самостоятелната ѝ приложение. Употребата на Humira без метотрексат води до повишено образуване на антитела и повишен клирънс на adalimumab (виж раздел 5.1).

Няма опит за ефективност и безопасност при пациенти лекувани преди това с други TNF-антагонисти.

4.6 Бременност и кърмене

Липсват клинични данни за приложение на adalimumab при бременни жени.

В проведено проучване за токсичност при маймуни нямаше индикации за токсичност на майката, ембриотоксичност или тератогенност. Липсват предклинични данни за постнаталната токсичност и ефектите върху фертилитета при приложение на adalimumab (виж раздел 5.3).

Поради инхибиране на TNF α , приложението на adalimumab по време на бременност може да повлияе нормалните имунни отговори при новороденото. Приложението на adalimumab не се препоръчва по време на бременност. На жени с детероден потенциал силно се препоръчва да употребяват подходяща контрацепция за предотвратяване на забременяване и да продължат да я използват в продължение на поне пет месеца след последното приложение на Humira.

Употреба по време на кърмене

Не известно дали adalimumab се екскретира в човешкото мляко или има системна резорбция след поглъщане.

Поради това, че в човешкото мляко се екскретират човешки имуноглобулини, жените не трябва да кърмят за поне пет месеца след последното приложение на Humira.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания на ефектите на Humira върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Клинични проучвания

Ревматоиден артрит



Humira е изследван при 2334 болни с ревматоиден артрит в плацебо-контролирани и продължителни проследяващи проучвания, в това число 2073 пациенти са били на лечение за шест месеца, а 1497 пациенти за повече от 1 година. Данните в таблица 1 обхващат адекватните и добре контролирани проучвания I, II, III и IV (виж раздел 5.1), които обхващат 1380 болни на лечение с adalimumab, по рандомизационен принцип, по време на плацебо-контролирания период от проучванията. Изследваната популация е имала средна възраст от 54.5 години, 77% са били жени, 91% от бялата раса и с умерено изразени до тежки форми на ревматоиден артрит. Повечето пациенти са получавали Humira по 40 mg през седмица.

Процентът пациенти, които са прекратили лечението си поради нежелани събития по време на двойно-слепия, плацебо-контролиран период от проучвания I, II, III и IV е бил 6.6% в групата приемачи Humira и 4.2% в плацебо групата.

Нежеланите лекарствени реакции, за които е поне възможно да са причинно свързани с приложението на adalimumab, са показани по системи орган клас и честота (много чести >1/10, чести >1/100 ≤1/10, нечести >1/1000 ≤1/100) в таблица 1 по-долу.

Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции в клинични проучвания

Система	Честота	Нежелани реакции
Неоплазми	Нечести	Бенигна кожна неоплазма
Кръвна и лимфна система	Често	Намален хемоглобин
	Нечести	Гранулоцитопения, удължено време за коагулация, наличие на антинуклеарни антитела, левкопения, лимфаденопатия, лимфоцитоза, намаление на броя на тромбоцитите, пурпура
Метаболитни и хранителни нарушения	Често	Хиперлипидемия
	Нечести	Хиперхолестеролемия, повишение на алкалната фосфатаза, повишение на уреята, хиперурикемия, периферни отоци, увеличение на телното, увеличение на креатинин фосфокиназата, трудно зарастване, хипокалиемия, увеличена лактат дехидрогеназа
Психиатрични заболявания	Нечести	Депресия, сомнолетност, инсомния, възбудимост
Нервна система	Често	Главоболие, замаяност
	Нечести	Парестезии, вертиго, хипестезии, невралгия, тремор
Сетивни органи	Нечести	Конюнктивит, очни заболявания*, среден отит, вкусови нарушения, нарушено зрение, замъглено зрение, сухота в очите, ушни заболявания*, болки в окото
Сърдечно-съдова система	Нечести	Хипертония, вазодилатация, болка в гърдите, мигрена
Кръвоизливи	Нечести	Екхимоза
Дихателна система	Често	Инфекции на горните дихателни пътища, ринит, синусит, бронхит, засилена кашлица, пневмония
	Нечести	Фарингит, диспнея, болести на белия дроб, астма
Храносмилателна система	Често	Гадене, диария, сухота в гърлото
	Нечести	Нарушени чернодробни функционални тестове, повишение на СГПТ и СГОТ, улцерация на устната лигавица, езофажит, повръщане, диспепсия, констипация, гастро-интестинална болка, заболявания

		на зъбите*, гастрит, гастроентерит, заболявания на езика*, орална монилиаза, афтозен стоматит, дисфагия, стоматит, улцерозен стоматит
Кожа и кожни придатъци	Често	Обрив, пруритус, херпес симплекс
	Нечести	Кожно заболяване*, херпес зостер, макулопапуларен обрив, болести на ноктите*, суха кожа, повишено потене, алоpecia, гъбичен дерматит, уртикария, кожни възли, кожни язви, екзема, подкожни хематоми
Мускулно-скелетна система	Нечести	Артралгия, мускулни крампи, миалгия, ставно заболяване, синовит, сухожилно заболяване*
Урогенитална система	Често	Инфекции на пикочните пътища
	Нечести	Вагинална монилиаза, хематурия, цистит, менорагия, протеинурия, по-честа микция
Тялото като цяло	Често	Отклонения в лабораторните показатели, астения, възникване на клинични реакции, грипоподобен синдром, коремна болка, инфекция
	Нечести	Температура, заболяване на лигавиците, болка в крайниците, оток на лицето, болка в гърба, целулит, тръпки, сепсис, хирургична намеса
Реакция на мястото на инжектиране	Много често	Болка на мястото на инжектиране
	Често	Реакция на мястото на инжектиране, хеморагия на мястото на инжектиране, ерупция на мястото на инжектиране
Обща свръхчувствителност	Нечести	Алергична реакция

*(не са определени по друг начин)

Реакция на мястото на инжектиране

В плацебо-контролирани проучвания около 20% от болните лекувани с Humira са развили реакция на мястото на инжектиране (еритема и/или сърбеж, хеморагия, болка или оток), сравнени с 14% от болните получили плацебо. Повечето реакции на мястото на инжектиране като правило не са довели до прекъсване на лечението.

Инфекции

В плацебо-контролирани проучвания честотата на инфекциите при пациентите лекувани с Humira е била една на пациент на година, а при болните в плацебо групата - 0.9 на пациент на година. Честотата на сериозните инфекции при пациентите на Humira е била 0.04 на пациент на година, а при тези получаващи плацебо е била съответно 0.02 на пациент на година. Инфекциите са били предимно на горните дихателни пътища, бронхите и на пикочните пътища. Повечето от пациентите са продължили лечението с Humira след отшумяване на инфекцията.

Малигнени новообразувания и лимфопролиферативни заболявания

В 4 пилотни проучвания са съобщени 21 малигнени новообразувания при 1380 пациенти лекувани с Humira, наблюдавани за 785 пациенто-години, а при * пациентите лекувани с



плацебо са съобщени 2 новообразувания, наблюдавани за 362 пациенто-години. Това включва 2 лимфома при пациентите, лекувани с Humira и без лимфоми при пациентите на плацебо.

В контролирани проучвания и открити проучвания за проследяване са наблюдавани общо 80 новообразувания при 2468 пациенти с ревматоиден артрит, лекувани по време на клинични проучвания, за средно 24 месеца (4870 пациенто-години лечение). Това включва 32 немеланомни кожни новообразувания. Не може надеждно да бъде изчислен очаквания размер на немеланомни кожни новообразувания. Наблюдавани са 48 други новообразувания, а общият размер и честота на новообразувания при тези пациенти е подобен на този, очакван за възрастта и пола на съответната популация. Между тези други новообразувания са наблюдавани 10 лимфома.

През постмаркетинговия период от януари 2003 до юни 2004 с изчислена експозиция от 40100 пациенто-години са съобщени общо 70 новообразувания, включително 13 лимфома, предимно при пациенти с ревматоиден артрит (виж раздел 4.4).

Автоантитела

Многократно е тестван серума на пациентите за автоантитела. В добре контролираните проучвания 12.6% от пациентите на Humira и 7.3% от тези на плацебо, които са били с негативни изходни нива на анти-нуклеарни антитела, са били позитивни на 24 седмица от лечението. Само един пациент от 2334 болни лекувани с Humira е имал клинични данни за новонастъпил лупусоподобен синдром. Пациентът се е подобрил след спиране на лечението. Нито един пациент не развил лупус нефрит или централно нервна симптоматика.

Информация от допълнителни клинични проучвания при ревматоиден артрит

Humira е изследвана при 542 пациенти с ранен ревматоиден артрит (продължителност на заболяването по-малко от 3 години) нелекувани с метотрексат (проучване фаза V). В групата на монотерапия с метотрексат, 3.9% от болните са имали ALT стойности 3 x ULN, в сравнение с 2.9% при монотерапия с Humira и 8.6% при комбинирана терапия (метотрексат и Humira).

Псориатичен артрит

Humira е изследвана при 395 болни с псориатичен артрит. Повишаването на ALT при тези пациенти е по-често в сравнение при пациентите от клинични проучвания с ревматоиден артрит.

Допълнителни нежелани реакции от постмаркетинговото проследяване или от фаза IV клинични проучвания

Много рядко е съобщавана анафилаксия.

Рядко е съобщавано за кожен васкулит.

4.9 Предозиране

Не е установена доза-зависима токсичност на Humira по време на клиничните проучвания. Най-високите изследвани дозови нива са били многократни интравенозни дози от 1000 mg/kg.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: селективни имуносупресивни агенти.
АТС код: L04AA17

Механизъм на действие

Adalimumab се свързва специфично с TNF и неутрализира неговата биологична функция като блокира взаимодействието на TNF с повърхностните клетъчни TNF-рецептори p55 и p75.

Adalimumab модулира и биологичните отговори предизвикани или регулирани от TNF, в това число промени в нивата на адхезионните молекули отговарящи за миграцията на левкоцитите (ELAM-1, VCAM-1 и ICAM-1 със IC₅₀ от 1-2 x 10⁻¹⁰ M).

Фармакодинамични свойства

След лечение с Humira се установява бързо намаляване на нивата на маркерите на острата фаза на възпалението (С-реактивен протеин (CRP) и скорост на утаяване на еритроцитите - СУЕ) и на серумните цитокини (IL-6), в сравнение с изходните, при болни с ревматоиден артрит. Серумните нива на матриксните металопротеинази (MMP-1 и MMP-3), които предизвикват ремоделирането на тъканите водещо до деструкция на хрущялите, също намаляват след приложение на Humira. При болните на лечение с Humira се наблюдава подобрене в хематологичните белези на хроничното възпаление.

Клинични проучвания

Ревматоиден артрит

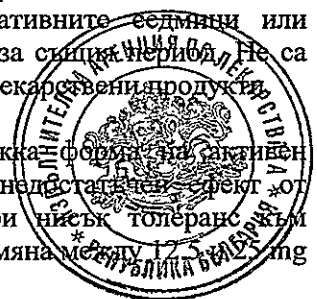
Humira е изследван при над 3000 болни във всички клинични проучвания при ревматоиден артрит. Някои от пациентите са лекувани за период повече от 36 месеца. Ефикасността и сигурността на приложение на Humira са оценени в четири рандомизирани, двойно-слепи и добре контролирани клинични проучвания.

Проучване I обхваща 271 болни с умерено изразена до тежка форма на активен ревматоиден артрит на възраст ≥18 години, при които е проведено неуспешно лечение с поне един, модифициращ заболяването, анти-ревматичен лекарствен продукт и които са имали недостатъчен ефект от приложение на метотрексат в дози 12.5 до 25 mg (10 mg

при нисък толеранс към метотрексат) седмично и дозата на метотрексата е останала без промяна между 10 и 25 mg седмично. Прилагани са дози от 20, 40 и 80 mg Humira или плацебо през седмица в продължение на 24 седмици.

Проучване II обхваща 544 болни с умерено изразена до тежка форма на активен ревматоиден артрит на възраст ≥18 години, при които е проведено неуспешно лечение с поне един модифициращ заболяването анти-ревматичен продукт. Прилагани са дози от 20 и 40 mg Humira през седмица подкожно и плацебо в алтернативните седмици или ежеседмично за 26 седмици; плацебо е прилагано всяка седмица за същия период. Не са позволявани други модифициращи заболяването анти-ревматични лекарствени продукти.

Проучване III обхваща 619 болни с умерено изразена до тежка форма на активен ревматоиден артрит на възраст ≥18 години, които са имали недостатъчен ефект от приложение на метотрексат в дози 12.5 до 25 mg (10 mg при нисък толеранс към метотрексат) седмично и дозата на метотрексата е останала без промяна между 10 и 25 mg



седмично. В това проучване има три групи пациенти. Първата получава плацебо инжекции всяка седмица за 52 седмици. Втората получава 20 mg Humira седмично за 52 седмици. Третата получава 40 mg Humira през седмица, а в алтернативните седмици получава плацебо. Впоследствие на пациентите, събрани за откритата продължаваща фаза, е прилагано 40 mg Humira през седмица.

Проучване IV включва 636 болни с умерено изразена до тежка форма на активен ревматоиден артрит на възраст ≥ 18 години. На пациентите е позволено да бъдат на модифициращи заболяването, нелекувани досега с анти-ревматични лекарствени продукти или да останат на предишното си ревматологично лечение, осигуряващо стабилно лечение за минимум 28 дни. Леченията включват metotrexate, leflunomide, hydroxychloroquine, sulfasalazine и/или златни соли. Пациентите са рандомизирани и са получили 40 mg Humira или плацебо през седмица за 24 седмици.

Проучване V обхваща 799 нелекувани с метотрексат възрастни пациенти, с умерено изразена до тежка форма на ранен, активен ревматоиден артрит (средна продължителност на заболяването по-малко от 9 месеца). Това проучване оценява ефективността на комбинацията Humira 40 mg, прилаган през седмица и метотрексат, монотерапията с Humira 40 mg, прилаган през седмица и монотерапията с метотрексат, за редуциране на белезите и симптомите, както и честотата на прогресия на ставното увреждане при ревматоиден артрит след 104 седмици.

Първичната цел на проучвания I, II и III и вторичната цел на проучване IV е установяване на процента от пациенти, които са достигнали АКР 20 отговор на седмица 24 или 26. Първичната цел на проучване V е установяване на процента от пациенти, които са достигнали АКР 50 отговор на седмица 52. Проучвания III и V имаха и допълнителни първични цели на 52 седмица - да установят забавянето на прогресията на болестта (според рентгеновите резултати). Проучване III имаше също за първична цел да установи и промените в качеството на живот.

АКР- отговор

Процентът на болните лекувани с Humira с отговор по АКР 20, 50 и 70 е постоянен в проучвания I, II и III. Резултатите за приложението на Humira 40 mg през седмица са обобщени в таблица 2.

Таблица 2: АКР отговори при плацебо-контролирани проучвания (процент пациенти)

Отговор	Проучване I ^{a*}		Проучване II ^{a*}		Проучване III ^{a*}	
	Плацебо/ MTX ^c N=60	Humira ^b / MTX ^c N=63	Плацебо N=110	Humira ^b N=113	Плацебо/ MTX ^c N=200	Humira ^b / MTX ^c N=207
АКР 20						
6 месеца	13.3%	65.1%	19.1%	46.0%	29.5%	63.3%
12 месеца	NA	NA	NA	NA	24.0%	58.9%
АКР 50						
6 месеца	6.7%	52.4%	8.2%	22.1%	9.5%	39.1%
12 месеца	NA	NA	NA	NA	9.5%	41.5%
АКР 70						
6 месеца	3.3%	23.8%	1.8%	12.4%	2.5%	12.5%
12 месеца	NA	NA	NA	NA	4.5%	12.5%

^a Проучване I на 24 седмица, проучване II на 26 седмица и проучване III на 24 и 26 седмици



- 52 седмица
^b 40 mg Humira приложени през седмица
^c MTX= метотрексат
^{*} p<0.01, Humira спрямо плацебо

В проучвания I-IV са подобрени всички индивидуални критерии на въпросника на АКР (брой на болезнени и оточни стави, оценка на лекаря и пациента за активността на болестта и болката, индекс на инвалидизация, стойности на С-реактивен протеин в мг/дл) на 24 или 26 седмица в сравнение с плацебо. В проучване III това подобрение се запазва и до 52 седмици. В допълнение, степента на АКР отговор се поддържа в повечето пациенти, проследени през откритата фаза, продължаваща до седмица 104.

В проучване IV е постигнат сигнификантно по-добър АКР 20 отговор при пациенти лекувани с Humira и стандартно лечение, отколкото при пациенти получавали плацебо и стандартна терапия (p<0.001).

В проучвания I-IV, пациентите лекувани с Humira са достигали по-бързо между първата и втора седмица до отговори по АКР 20 и 50 в сравнение с плацебо.

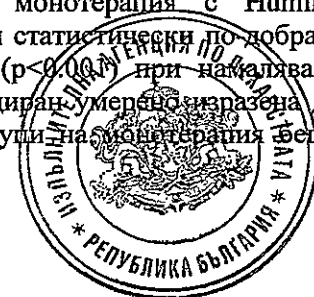
В проучване V при пациенти с ранен ревматоиден артрит, нелекувани преди с метотрексат, комбинираната терапия с Humira и метотрексат доведе до по-бърз и значимо по-добър АКР отговор на 52 седмица, отколкото монотерапията с метотрексат и монотерапията с Humira. Отговорът се запази и до 104 седмица (виж таблица 3).

Таблица 3: АКР отговори в проучване V (процент пациенти)

Отговор	MTX n=257	Humira n=274	Humira/MTX n=268	p-value ^a	p-value ^b	p-value ^c
АКР 20						
52 седмица	62.6%	54.4%	72.8%	0.013	<0.001	0.043
104 седмица	56.0%	49.3%	69.4%	0.002	<0.001	0.143
АКР 50						
52 седмица	45.9%	41.2%	61.6%	<0.001	<0.001	0.317
104 седмица	42.8%	36.9%	59.0%	<0.001	<0.001	0.162
АКР 70						
52 седмица	27.2%	25.9%	45.5%	<0.001	<0.001	0.656
104 седмица	28.4%	28.1%	46.6%	<0.001	<0.001	0.864

- A. p-value е от сравнението на групите, монотерапия с метотрексат и комбинирана терапия Humira/метотрексат използвана при теста на 'Mann-Whitney U'.
 B. p-value е от сравнението на групите, монотерапия с Humira и комбинирана терапия Humira/метотрексат използвана при теста на 'Mann-Whitney U'.
 C. p-value е от сравнението на групите, монотерапия Humira и монотерапия метотрексат използвана при теста 'Mann-Whitney U'.

На 52 седмица, 42.9% от пациентите на комбинирана терапия Humira/метотрексат достигнаха клинична ремисия (DAS28<2.6) в сравнение с 20.6% от пациентите на монотерапия с метотрексат и 23.4% от пациентите на монотерапия с Humira. Комбинираната терапия с Humira/метотрексат беше клинично и статистически по-добра в сравнение с метотрексат (p<0.001) и монотерапия с Humira (p<0.001) при намаляване прогресията на заболяването при пациенти с ранно диагностициран умерено изразена до тежка форма на ревматоиден артрит. Отговорът към двете групи на монотерапия беше близък (p=0.447).



Рентгенологичен отговор

В проучване III, в което лекуваните с Humira пациенти са със средна продължителност на ревматоидния артрит 11 години, е направена рентгенологична оценка на структурните промени в ставите, която е представена като промяна в модифицираната скала на Sharp и нейните компоненти, сбора на ерозиите и резултата от стеснението на ставното пространство.

За пациентите на Humira/метотрексат е установена статистически значима по-малка прогресия, в сравнение с пациентите получаващи метотрексат самостоятелно за 6 и 12 месеца. Данните от откритата продължаваща фаза показват, че намаляването на степента на прогресиране на структурните увреди се поддържа за 104 седмици.

Таблица 4: Средна рентгенологична промяна след 12 месеца в проучване III

	Плацебо/ MTX ^a	Humira/MTX 40 mg през седмица	Плацебо/MTX- Humira/MTX (95% доверителен интервал ^b)	p-value
Общ резултат по Sharp	2.7	0.1	2.6 (1.4, 3.8)	≤ 0.001 ^c
Резултат върху ерозиите	1.6	0.0	1.6 (0.9, 2.2)	≤ 0.001
JSN ^d резултати	1.0	0.1	0.9 (0.3, 1.4)	0.002

^a метотрексат

^b 95% доверителен интервал за разликите в резултатите за промените между метотрексат и Humira

^c въз основа на ранков анализ

^d Joint Space Narrowing (стесняване на ставното пространство)

В проучване V, структурната увреда беше оценена рентгенологично и показана като промяна в модифицираната скала на Sharp (виж таблица 5).

Таблица 5: Средна рентгенологична промяна на 52 седмица в проучване V

	MTX n=257 (95% доверителен интервал)	Humira n=274 (95% доверителен интервал)	Numira/MTX n=268 (95% доверителен интервал)	p-value ^a	p-value ^b	p-value ^c
Общ резултат по 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
Резултат върху ерозиите	3.7 (2.7-4.7)	1.7 (1.0-2.4)	0.8 (0.4-1.2)	< 0.001	0.0082	< 0.001
JSN резултати	2.0 (1.2-2.8)	1.3 (0.5-2.1)	0.5 (0-1.0)	< 0.001	0.0037	0.151

a. p-value е от сравнението на групите, монотерапия с метотрексат и комбинираната терапия Humira/метотрексат използвана при теста на 'Mann-Whitney U'.

b. p-value е от сравнението на групите, монотерапия с Humira и комбинираната терапия Humira/метотрексат използвана при теста на 'Mann-Whitney U'.

c. p-value е от сравнението на групите, монотерапия Humira и монотерапия метотрексат използвана при теста 'Mann-Whitney U'.



След 52 седмично и 104 седмично лечение, процентът пациенти без прогресия (промяната спрямо изходната модифицирана по Sharp ≤ 0.5) бе сигнификантно по-висока при комбинираната терапия с Humira/метотрексат (63.8% и 61.2% съответно) в сравнение с монотерапия метотрексат (37.4% и 33.5% съответно, $p < 0.001$) и монотерапия с Humira (50.7%, $p < 0.002$ и 44.5%, $p < 0.001$ съответно).

Качество на живот и физически функции

Свързаното със здравословното състояние качество на живот и физически функции са оценени посредством индекс за инвалидизация на "Въпросник за оценка на здравето" (ВОЗ) във всичките четири добре контролирани проучвания, а в проучване III тази оценка е и предварително зададена крайна цел за оценка на 52 седмица. Всички дозировки и схеми на приложение на Humira в четирите проучвания показват статистически значимо по-голямо подобрение в индекса на инвалидизация на ВОЗ, като се сравняват изходните стойности, с тези на шестия месец, спрямо плацебо, а в проучване III, същото е наблюдавано на 52 седмица. Резултатите от кратката форма на наръчника за здравето (SF 36) за всички дози/схеми с Humira във всичките четири добре контролирани проучвания подкрепят тези данни със статистически значимо подобрение в сбора от физическите показатели, както и статистически значими стойности в разделите за болка и жизнеспособност за 40 mg през седмица. Статистически сигнификантно намаляване на хроничната умора, измерена по скалата за функционална оценка на лечението на хроничните болести (ФОЛХБ), е наблюдавано във всичките три проучвания, в които тя е била оценявана (проучвания I, III и IV).

В проучване III, подобрението във физическата функция и качество на живот се запазва и на 104 седмица от откритото лечение.

В проучване V, подобрението в индекса на инвалидизация по ВОЗ и физическия показател по SF 36, показват по-значимо подобрение ($p < 0.001$) на седмица 52 при комбинираната терапия с Humira/метотрексат спрямо монотерапия с метотрексат и монотерапия с Humira, което се запазва до 104 седмица.

Имуногенност

Пациентите в проучвания I, II и III са тествани многократно за антитела срещу adalimumab в шест до дванайсет месечния период. В пилотните проучвания, антитела срещу adalimumab са открити при 58/1053 (5.5%) пациенти лекувани с adalimumab, в сравнение с 2/370 (0.5%) на плацебо. При пациентите без даван едновременно с метотрексат, честотата е 12.4%, в сравнение с 0.6%, когато adalimumab е използван като допълнение към метотрексат.

Изследването на имуногенност е специфично за отделните продукти, поради което е неподходящо сравнението на честотата на поява на антитела при Humira с други продукти.

Псориатичен артрит

Humira 40 mg, прилагана през седмица, е изследвана на пациенти с умерено изразена до тежка форма на активен псориатичен артрит в две плацебо-контролирани проучвания, проучвания VI и VII. Проучване VI с 24-седмична продължителност, обхваща 313 възрастни пациенти с неадекватен отговор към терапия с нестероидни противовъзпалителни и такива, около 50%, приемащи метотрексат. Проучване VII с 12-седмична продължителност, обхваща 100 пациенти, с неадекватен отговор към терапия към модифициращи заболяването антиревматични лекарствени продукти. Има недостатъчни доказателства за ефикасността на Humira при пациенти с неадекватен, на псориатична артропатия анкилозен-спонгилит, поради малкият брой изследвани пациенти.



Таблица 6: АКР отговори в плацебо-контролирано проучване при Псориаатичен артрит (процент пациенти)

Отговор	Проучване VI		Проучване VII	
	Плацебо n=162	Humira n=151	Плацебо n=49	Humira n=51
АКР 20				
12 седмица	14%	58% ^a	16%	39% ^b
24 седмица	15%	57% ^a	N/A	N/A
АКР 50				
12 седмица	4%	36% ^a	2%	25% ^b
24 седмица	6%	39% ^a	N/A	N/A
АКР 70				
12 седмица	1%	20% ^a	0%	14% ^b
24 седмица	1%	23% ^a	N/A	N/A

a. $p < 0.001$ за всички сравнения между Humira и плацебо

b. $p < 0.05$ за всички сравнения между Humira и плацебо

N/A няма данни

АКР отговорът в проучване VI е подобен на едновременното лечение с и без метотрексат. Пациентите на лечение с Humira показаха повишаване на физическите показатели според оценката по ВОЗ и кратката форма на нарччника за здравето (SF 36), от изходната до 24 седмица.

5.2 Фармакокинетични свойства

След подкожно приложение на единична доза от 40 mg, абсорбцията и разпределението на adalimumab са бавни, като пиковите плазмени концентрации се достигат около 5 дни след приложението. Абсолютната средна бионаличност на adalimumab, определена от трите проучвания след единична подкожна доза от 40 mg, е 64%. След еднократно интравенозно приложение в дози от 0.25 до 10 mg/kg, концентрациите са пропорционални на дозата. След дози от 0.5 mg/kg (~40 kg), клирънсът варира от 11 до 15 ml/h, а обемът на разпределение (V_{ss}) варира между 5 и 6.0 литра, а средното крайно време на полуживот е около две седмици. Концентрацията на adalimumab в синовиалната течност на различни болни с ревматоиден артрит варира между 31 и 96% от серумната концентрация.

След подкожно приложение на 40 mg Humira през седмица, средните равновесни концентрации са около 5 mcg/ml (при приложение без метотрексат) и съответно 8-9 mcg/ml (ако Humira се прилага заедно с метотрексат). Реалните серумни нива на adalimumab в равновесно състояние се покачват относително пропорционално на дозата след подкожно инжектиране на 20, 40 и 80 mg през седмица или всяка седмица.

Популационни фармакокинетични анализи на данни върху повече от 1300 болни, разкриват тенденция за несъмнено по-висок клирънс на adalimumab при пациенти с по-високо телесно тегло. След отчитане на разликите в телесното тегло, се установява, че възрастта и полът изглежда имат минимален ефект върху клирънса на adalimumab. Наблюдавано е незначително по-ниски нива на свободен adalimumab (несвързан с антитела към adalimumab, ААА) при пациенти с малко ААА. Humira не е изследвана при деца и при болни с чернодробна недостатъчност.



5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особени рискове за хората при проучване на токсичност от единична и повтарящи се дози, и генотоксичност.

При макаци е проведено проучване на токсичността върху ембрио-феталното и перинаталното развитие в дози 0, 30 и 100 mg/kg (9-17 маймуни/група), което не е доказало вредности за плода от adalimumab. Поради липсата на подходящи модели за антитяло с ограничена кръстосана реактивност към ТНФ на гризачите и развитието на неутрализиращи антитела при гризачите, не са проведени проучвания на adalimumab върху карциногенезата и стандартна оценка на фертилитета и постнаталната токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Mannitol
Citric acid monohydrate
Sodium citrate
Sodium dihydrogen phosphate dihydrate
Disodium phosphate dihydrate
Sodium chloride
Polysorbate 80
Sodium hydroxide
Water for injections

6.2 Физико-химични несъвместимости

При липса на проучвания за изследване на съвместимостта, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

18 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник при температура 2°-8°C. Спринцовката да се съхранява в картонената опаковка. Да не се замразява.

6.5 Данни за опаковката

Humira 40 mg инжекционен разтвор в единична предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) за употреба от пациента:

Опаковки с:

- 1 блистер с 1 предварително напълнена спринцовка (0.8 ml стерилен разтвор) и един алкохолен тампон.
- блистер с по 2 предварително напълнени спринцовки (0.8 ml стерилен разтвор) и един алкохолен тампон.

Не всички размери опаковки са налични на пазара.



6.6 Препоръки при употреба

Всеки неизползван или ненужен продукт трябва да се унищожава съгласно регионалните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Abbott Laboratories Limited
Queenborough,
Kent, ME11 5EL,
Обединено Кралство

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

20040389

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО НА УПОТРЕБА

17.08.2004 г.

10. ДАТА НА РЕВИЗИЯ НА ТЕКСТА

Юни 2005 г.

