

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Amsparity 20 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename 0,4 ml vienadoziame užpildytame švirkšte yra 20 mg adalimumabo (*adalimumabum*).

Adalimumabas – tai rekombinantinis žmogaus monokloninis antikūnas, gaminamas kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelėse.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekviename 0,4 ml vienadoziame užpildytame švirkšte su 20 mg Amsparity injekcinio tirpalo yra 0,08 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,2 mg/ml polisorbato 80.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija).

Skaidrus bespalvis arba labai šviesiai rusvas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Jaunatvinis idiopatinis artritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas

Amsparity, kartu su metotreksatu skiriamas pacientams nuo 2 metų amžiaus, sergantiems aktyviu jaunatviniu idiopatinio poliartritu, kai atsakas į vieną ar daugiau ligą modifikuojančių vaistų nuo reumato yra nepakankamas. Amsparity monoterapijai gali būti skiriamas, kai netoleruojamas metotreksatas arba kai toliau gydyti metotreksatu negalima (informaciją apie monoterapijos veiksmingumą žr. 5.1 skyriuje). Adalimumabo vartojimas jaunesniems kaip 2 metų pacientams nėra ištirtas.

Su entezitu susijęs artritas

Amsparity skiriamas gydyti aktyviam su entezitu susijusiam artritui 6 metų amžiaus ir vyresniems pacientams, kuriems atsakas į įprastą gydymą buvo nepakankamas arba kurie netoleruoja įprasto gydymo (žr. 5.1 skyrių).

Plokštelinė psoriazė vaikams

Amsparity skirtas sunkios lėtinės plokštelinės psoriazės gydymui vaikams nuo 4 metų amžiaus ir paaugliams, kuriems vietinis gydymas ir fototerapija buvo nepakankamai veiksmingi arba kuriems šie gydymo metodai netinka.

Krono liga vaikams

Amsparity skiriamas vidutinio sunkumo ir sunkios aktyvios Krono ligos gydymui vaikams (nuo 6 metų amžiaus), kuriems buvo nepakankamas atsakas į įprastinį gydymą, įskaitant pirminį gydymą dieta ir kortikosteroidais bei (arba) imunomodulatoriais, arba kurie tokio gydymo netoleravo arba tokiame gydyme buvo kontraindikacijų.

Vaikų uveitas

Amsparity yra skirtas vaikų lėtiniam neinfekciniam priekiniam uveitui gydyti vyresniems kaip 2 metų vaikams, kuriems nebuvo tinkamo organizmo atsako į įprastą gydymą arba kurie tokio gydymo netoleravo, arba kuriems įprastas gydymas netinka.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Amsparity gali pradėti ir stebėti tik gydytojas, turintis patirties diagnozuojant ir gydant ligas, kurioms gydyti yra skiriamas Amsparity. Prieš pradedant gydymą Amsparity, oftalmologams patariama pasikonsultuoti su atitinkamu specialistu (žr. 4.4 skyrių). Amsparity gydomiems pacientams turi būti išduota paciento priminimo kortelė.

Pacientai, tinkamai išmokyti injekcijos metodo, gali patys susileisti Amsparity, jeigu jų gydytojas nuspręs, kad jie tai gali, ir prireikus bus skiriama medicininė priežiūra.

Gydymo Amsparity metu kartu vartojami kiti preparatai (pvz., kortikosteroidai ir (arba) imunomodulatoriai) turi būti skiriami optimaliomis dozėmis.

Dozavimas

Vaikų populiacija

Jaunatvinis idiopatinis artritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas nuo 2 metų amžiaus

Pacientams nuo 2 metų amžiaus, sergantiems jaunatviniu idiopatinio poliartritu, rekomenduojama Amsparity dozė priklauso nuo kūno svorio (1 lentelė). Amsparity vartojamas leidžiant po oda kas antrą savaitę.

1 lentelė. Amsparity dozavimas pacientams, sergantiems jaunatviniu idiopatinio poliartritu

Paciento svoris	Dozavimo režimas
Nuo 10 kg iki <30 kg	20 mg kas antrą savaitę
≥30 kg	40 mg kas antrą savaitę

Turimi duomenys rodo, kad klinikinis atsakas paprastai pasiekiamas per 12 gydymo savaičių. Reikia iš naujo atidžiai įvertinti, ar tęsti gydymą, jei per šį laikotarpį pacientui atsako nebuvo.

Adalimumabas nėra skirtas jaunesniems kaip 2 metų amžiaus pacientams vartoti šiai indikacijai.

Amsparity gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokia forma, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Su entezitu susijęs artritas

Pacientams nuo 6 metų amžiaus, sergantiems su entezitu susijusiu artritu, rekomenduojama Amsparity dozė priklauso nuo kūno svorio (2 lentelė). Amsparity vartojamas leidžiant po oda kas antrą savaitę.

2 lentelė. Amsparity dozavimas pacientams, sergantiems su entezitu susijusiu artritu

Paciento svoris	Dozavimo režimas
Nuo 15 kg iki <30 kg	20 mg kas antrą savaitę
≥30 kg	40 mg kas antrą savaitę

Adalimumabo vartojimas jaunesniems kaip 6 metų amžiaus vaikams, sergantiems su entezitu susijusiu artritu, nėra ištirtas.

Amsparity gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokia forma, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Plokštelinė psoriazė vaikams

Rekomenduojama Amsparity dozė nuo 4 iki 17 metų amžiaus pacientams, sergantiems plokšteline psoriaze, parenkama pagal kūno svorį (3 lentelė). Amsparity vartojamas leidžiant po oda.

3 lentelė. Amsparity dozavimas vaikams, sergantiems plokšteline psoriaze

Paciento kūno svoris	Dozavimo režimas
Nuo 15 kg iki <30 kg	Pradinė 20 mg dozė, po to vartojant 20 mg kas antrą savaitę, pradedant po savaitės nuo pradinės dozės
≥30 kg	Pradinė 40 mg dozė, po to vartojant 40 mg kas antrą savaitę, pradedant po savaitės nuo pradinės dozės

Reikia atidžiai apsvarstyti, ar tęsti gydymą ilgiau kaip 16 savaičių, jeigu per šį laikotarpį pacientui atsako nebuvo.

Jeigu reikalingas pakartotinis gydymas Amsparity, reikia laikytis aukščiau nurodytų dozės ir gydymo trukmės rekomendacijų.

Adalimumabo saugumas vaikams, sergantiems plokšteline psoriaze, vertintas stebint vidutiniškai 13 mėnesių.

Adalimumabas nėra skirtas jaunesniems kaip 4 metų amžiaus vaikams vartoti šiai indikacijai.

Amsparity gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokia forma, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Krono liga vaikams

Rekomenduojama Amsparity dozė nuo 6 iki 17 metų amžiaus pacientams, sergantiems Krono liga, parenkama pagal kūno svorį (4 lentelė). Amsparity vartojamas leidžiant po oda.

4 lentelė. Amsparity dozavimas vaikams, sergantiems Krono liga

Paciento svoris	Pradinė dozė	Palaikomoji dozė pradedant nuo 4 savaitės
<40 kg	40 mg 0-inę savaitę ir 20 mg 2-ąją savaitę Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, įvertinus, kad vartojant didesnę įsotinamąją dozę gali padidėti nepageidaujamų reiškinių rizika, galima vartoti tokią dozę: 80 mg 0-inę savaitę ir 40 mg 2-ąją savaitę	20 mg kas antrą savaitę
≥40 kg	80 mg 0-inę savaitę ir 40 mg 2-ąją savaitę Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, įvertinus, kad vartojant didesnę įsotinamąją dozę gali padidėti nepageidaujamų reiškinių rizika, galima vartoti tokią dozę: 160 mg 0-inę savaitę ir 80 mg 2-ąją savaitę	40 mg kas antrą savaitę

Pacientams, kuriems pasireiškia nepakankamas atsakas, gali būti naudinga padidinti dozę:

- <40 kg: 20 mg kas savaitę
- ≥40 kg: 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę

Jeigu per 12 savaičių atsako į gydymą nenustatyta, reikia iš naujo atidžiai įvertinti, ar tęsti gydymą.

Adalimumabas nėra skirtas jaunesniems kaip 6 metų amžiaus vaikams vartoti šiai indikacijai.

Amsparity gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokia forma, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Vaikų uveitas

Pacientams nuo 2 metų amžiaus, sergantiems uveitu, rekomenduojama Amsparity dozė parenkama pagal kūno svorį (5 lentelė). Amsparity vartojamas leidžiant po oda.

Vaikų uveito gydymo patirties vien adalimumabu, o ne derinyje su metotreksatu, nėra.

5 lentelė. Amsparity dozavimas vaikams, sergantiems uveitu

Paciento svoris	Dozavimo režimas
<30 kg	20 mg kas antrą savaitę kartu su metotreksatu
≥30 kg	40 mg kas antrą savaitę kartu su metotreksatu

Pradedant gydymą Amsparity, savaitę prieš palaikomojo gydymo pradžią <30 kg sveriantiems pacientams galima skirti 40 mg, o ≥30 kg sveriantiems pacientams – 80 mg įsotinamąją dozę. Klinikinių duomenų apie Amsparity įsotinamosios dozės vartojimą jaunesniems kaip 6 metų amžiaus vaikams nėra (žr. 5.2 skyrių).

Adalimumabas nėra skirtas jaunesniems kaip 2 metų vaikams vartoti šiai indikacijai.

Rekomenduojama kasmet vertinti ilgalaikio gydymo tęsimo naudą ir riziką (žr. 5.1 skyrių).

Amsparity gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokia forma, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Inkštų ir (arba) kepenų funkcijos sutrikimas

Adalimumabo poveikis šioms pacientams netirtas, todėl dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Amsparity yra leidžiamas po oda. Išsamios vartojimo instrukcijos pateiktos pakuotės lapelyje.

Amsparity tiekiamas įvairių stiprumų ir įvairių farmacinių formų.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Aktyvi tuberkuliozė arba kitos sunkios infekcijos, pvz., sepsis, bei oportunistinės infekcijos (žr. 4.4 skyrių).

Vidutinio sunkumo ir sunkus širdies nepakankamumas (III / IV klasės pagal NYHA) (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Infekcijos

TNF - antagonistais gydomi pacientai yra imlesni sunkiems infekciniams susirgimams. Sutrikusi plaučių funkcija gali padidinti infekcijų išsivystymo riziką. Todėl pacientus prieš gydymą, gydant ir po gydymo Amsparity būtina atidžiai stebėti dėl infekcijų, įskaitant ir tuberkuliozės. Kadangi adalimumabo eliminacija gali trukti iki keturių mėnesių, stebėjimą reikia tęsti visą šį laikotarpį.

Amsparity negalima pradėti gydyti pacientų, sergančių aktyvia infekcine liga, įskaitant lėtinę arba lokalizuotą infekciją, kol ji bus išgydyta. Pacientams, kurie buvo susidūrę su tuberkulioze ir pacientams, kurie keliavo į šalis, kuriose yra didelė rizika užsikrėsti tuberkulioze ar endeminėmis mikozėmis, tokiomis kaip histoplazmozė, kokcidiodiomikozė arba blastomikozė, prieš pradėdant gydymą Amsparity reikia atidžiai apsvarstyti šio gydymo riziką ir naudą (žr. *Kitos oportunistinės infekcijos*).

Pacientus, kuriems gydantis Amsparity prasideda nauja infekcija, reikia atidžiai stebėti ir atlikti visus reikiamus diagnostinius tyrimus. Jeigu pacientui prasideda nauja sunki infekcija arba sepsis, Amsparity vartojimą reikia nutraukti ir skirti tinkamą gydymą antimikrobiniais ar priešgrybeliniais vaistais, kol infekcija bus išgydyta. Gydytojai turi atsargiai skirti Amsparity pacientams, kuriems praeityje buvo pasikartojanti infekcija arba būklė, didinanti polinkį į infekcijas, įskaitant ir tuos pacientus, kurie tuo pat metu vartojo imunosupresinius vaistus.

Sunkios infekcijos

Gauta pranešimų apie adalimumabu gydytiems pacientams pasireiškusias sunkias infekcijas, įskaitant sepsį, sukeltas bakterijų, mikobakterijų, invazinių grybelių, parazitų, virusų, arba kitas oportunistines infekcijas (pvz., listeriozės, legioneliozės ir pneumocistinės infekciją).

Klinikinių tyrimų metu stebėtos kitos sunkios infekcijos, tokios kaip pneumonija, pielonefritas, sepsinis artritas ir septicemija. Gauta pranešimų, kad pacientai dėl infekcijų buvo hospitalizuoti arba mirė.

Tuberkuliozė

Gauta pranešimų apie tuberkuliozės atvejus, įskaitant reaktyvaciją ir iš naujo išsivysčiusią tuberkuliozę, nustatytus adalimumabu gydomiems pacientams. Pranešimuose minimi plaučių ir ekstrapulmoninės (t. y. diseminuotos) tuberkuliozės atvejai.

Prieš pradėdant gydyti Amsparity, visus pacientus reikia ištirti dėl aktyvios ar neaktyvios (latentinės) tuberkuliozinės infekcijos. Šis vertinimas turi apimti išsamų medicininį paciento anamnezės ištirimą dėl tuberkuliozės arba galimo ankstesnio kontakto su aktyvia tuberkulioze sergančiais žmonėmis bei anksčiau skirtą ir (arba) tuo pat metu skiriamą imunosupresinį gydymą. Visiems pacientams reikia atlikti atitinkamą atrenkamąjį tikrinimą, pvz., tuberkulino odos mėginį ir rentgenologinį krūtinės ląstos tyrimą; gali būti taikomos ir vietos rekomendacijos. Apie atliktus tyrimus ir jų rezultatus rekomenduojama pažymėti paciento priminimo kortelėje. Gydytojus reikia įspėti apie galimą klaidingai neigiamą tuberkulino odos mėginio rezultatą, ypač pacientams, kurie sunkiai serga arba kuriems yra imunodeficitas.

Diagnozavus aktyvią tuberkuliozę, gydymo Amsparity pradėti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Visomis toliau aprašytomis situacijomis reikia kruopščiai įvertinti gydymo rizikos ir naudos santykį.

Įtarus latentinę tuberkuliozę reikia pasikonsultuoti su gydytoju, turinčiu patirties gydant tuberkuliozę.

Diagnozavus latentinę tuberkuliozę, prieš pradėdant gydyti Amsparity, būtina pradėti tinkamą gydymą, pagal vietines rekomendacijas skiriant profilaktinį prieštuberkuliozinį gydymą.

Profilaktinio prieštuberkuliozinio gydymo poreikį reikia apsvarstyti ir prieš pradėdant Amsparity gydyti pacientus, kurie turi keletą arba reikšmingų tuberkuliozės rizikos veiksnių (net jeigu mėginiai tuberkuliozei yra neigiami), o taip pat pacientus, kurie anksčiau sirgo latentine arba aktyvios formos tuberkulioze ir kuriems negalima patvirtinti adekvataus gydymo kurso.

Nepaisant profilaktinio prieštuberkuliozinio gydymo, adalimumabu gydytiems pacientams pasitaikė tuberkuliozės reaktyvacijos atvejų. Kai kuriems pacientams, kurie buvo sėkmingai gydyti dėl aktyvios tuberkuliozės, vartojant adalimumabą vėl išsivystė tuberkuliozė.

Pacientams būtina nurodyti, kad kreiptųsi į gydytoją, jeigu Amsparity gydymo metu arba po jo pasireiškia tuberkuliozinei infekcijai būdingų požymių arba simptomų (pvz., nepraeinantis kosulys, išsekimas ir (arba) sumažėjęs kūno svoris, subfebrilus karščiavimas, apatija).

Kitos oportunistinės infekcijos

Adalimumabą vartojantiems pacientams buvo pastebėti oportunistinių infekcijų atvejai, įskaitant invazines grybelines infekcijas. Pacientams, gydomiems TNF - antagonistais, šios infekcijos nebuvo laiku nustatytos, todėl laiku neskirtas tinkamas gydymas ir kai kurie atvejai baigėsi mirtimi.

Jeigu pacientui pasireiškia tokie požymiai ir simptomai kaip karščiavimas, bendrasis negalavimas, svorio kritimas, prakaitavimas, kosulys, dusulys ir (arba) plaučių infiltratai arba kitos rimtos sisteminės ligos (esant šokui arba be jo), reikia įtarti invazinę grybelinę infekciją ir nedelsiant nutraukti gydymą Amsparity. Šiems pacientams diagnozę nustatyti ir empirinį priešgrybelinį gydymą skirti reikia pasikonsultavus su gydytoju, turinčiu patirties invazinių grybelinių infekcijų gydymo srityje.

Hepatito B reaktyvacija

TNF antagonistą, įskaitant ir adalimumabą, vartojantiems pacientams, kurie yra lėtiniai viruso nešiotojai (t. y. jiems nustatytas paviršinis antigenas), pasitaikė hepatito B reaktyvacijos atvejų. Kai kurie atvejai baigėsi mirtimi. Prieš pradėdant gydyti Amsparity pacientus reikia ištirti dėl

HBV infekcijos. Pacientams, kuriems nustatytas teigiamas hepatito B infekcijos tyrimo rezultatas, rekomenduojama pasitarti su gydytoju, turinčiu hepatito B gydymo patirties.

HBV nešiotojus, kuriuos reikia gydyti Amsparity, gydymo metu ir keletą mėnesių po gydymo nutraukimo reikia nuolat atidžiai stebėti, ar nėra aktyvios HBV infekcijos požymių ir simptomų. Apie pacientų, HBV nešiotojų, gydymą TNF antagonistais kartu su priešvirusiniais vaistais, siekiant išvengti HBV reaktyvacijos, tinkamų duomenų nėra. Pacientams, kuriems nustatyta HBV reaktyvacija, gydymą Amsparity reikia nutraukti ir pradėti veiksmingą priešvirusinį gydymą bei atitinkamą palaikomąjį gydymą.

Neurologiniai reiškiniai

TNF antagonistai, įskaitant adalimumabą, retais atvejais siejami su centrinės nervų sistemos demielinizuojančių ligų, įskaitant išsėtinę sklerozę ir optinį neuritą, periferinės nervų sistemos demielinizuojančių ligų, įskaitant *Guillain-Barre* sindromą, klinikinių požymių atsiradimu arba paūmėjimu ir (arba) šioms ligoms būdingų požymių, nustatomų rentgenografiniais tyrimais, atsiradimu. Vaistą skiriantys specialistai turi gerai pasvarstyti, ar skirti Amsparity pacientams, kuriems yra ar neseniai atsirado demielinizuojančių centrinės ar periferinės nervų sistemos sutrikimų; pasireiškus kuriam nors iš šių sutrikimų reikia apsvarstyti gydymo Amsparity nutraukimą. Yra žinomas ryšys tarp vidurinio uveito ir demielinizuojančių centrinės nervų sistemos sutrikimų. Pacientams, sergantiems neinfekciniu viduriniu uveitu, prieš pradedant gydymą Amsparity ir reguliariai gydymo metu reikia atlikti neurologinį įvertinimą nustatant, ar nėra ir ar nesivysto centrinės nervų sistemos demielinizuojančių sutrikimų.

Alerginės reakcijos

Klinikinių tyrimų metu pastebėta retų su adalimumabo vartojimu susijusių sunkių alerginių reakcijų. Taip pat klinikinių tyrimų metu nedažnai pasitaikė nesunkių su adalimumabo vartojimu susijusių alerginių reakcijų. Tyrimo metu gauta pranešimų apie sunkias alergines reakcijas, įskaitant anafilaksiją, pasireiškusias po adalimumabo vartojimo. Pasireiškus anafilaksinei arba kitokiai sunkiai alerginei reakcijai, Amsparity vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir pradėti tinkamą gydymą.

Imunosupresija

Tiriant 64 pacientus, sergančius reumatoidiniu artritu ir gydomus adalimumabu, uždelsto tipo padidėjusio jautrumo slopinimo, imunoglobulinų kiekio mažėjimo arba efektorinių T-, B-, NK ląstelių, monocitų / makrofagų bei neutrofilų skaičiaus pokyčių nepastebėta.

Piktybiniai navikai ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Klinikinių TNF antagonistų tyrimų kontroliuojamos fazės metu TNF antagonisto gavusiems pacientams nustatyta daugiau piktybinių ligų, įskaitant limfomą, palyginti su kontrolinės grupės pacientais. Visgi jų buvo retai. Poregistraciniu laikotarpiu gauta pranešimų apie leukemijos atvejus, nustatytus gydant TNF - antagonistais. Didesnė limfomos ir leukemijos foninė rizika kyla reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, kuriems yra įsisenėjusi, labai aktyvi uždegiminė liga, kas apsunkina rizikos įvertinimą. Dabartinėmis žiniomis, TNF antagonistu gydomiems pacientams negalima atmesti limfomų, leukemijos ir kitų piktybinių procesų rizikos.

Poregistraciniu laikotarpiu gauta pranešimų apie piktybines ligas (kartais mirtinas), išsivysčiusias vaikams, paaugliams ir jaunuoliams (iki 22 metų amžiaus), gydytiems TNF - antagonistais, įskaitant ir adalimumabą, kai gydymas pradėtas būnant ≤ 18 metų amžiaus. Maždaug puse atvejų nustatytos limfomos. Kitais atvejais nustatyta labai įvairių piktybinių ligų, įskaitant retas piktybines ligas, paprastai susijusias su imunosupresija. Piktybinių ligų išsivystymo rizikos vaikams ir paaugliams, gydomiems TNF - antagonistais, atmesti negalima.

Poregistraciniu laikotarpiu pranešta apie retus adalimumabą vartojusiems pacientams išsivysčiusios hepatospleninės T-ląstelių limfomos atvejus. Šio reto T-ląstelių limfomos tipo ligos eiga labai agresyvi

ir paprastai baigiasi mirtimi. Kai kurie su adalimumabu vartojimu susiję hepatospleninės T-ląstelių limfomos atvejai pasireiškė jauniems suaugusiems pacientams, kurie uždegiminei žarnų ligai gydyti kartu vartojo azatiopriną ar 6-merkaptopuriną. Reikia atidžiai apsvarstyti galimą riziką kartu su adalimumabu skiriant azatiopriną arba 6-merkaptopuriną. Hepatospleninės T-ląstelių limfomos išsivystymo rizikos pacientams, gydomiems Amsparity, atmesti negalima (žr. 4.8 skyrių).

Neatlikta tyrimų, kuriuose dalyvautų piktybinėmis ligomis sirgę pacientai arba pacientai, kuriems gydymas adalimumabu būtų tęsiamas po piktybinės ligos išsivystymo. Todėl būtina imtis papildomų atsargumo priemonių, jeigu numatoma adalimumabu gydyti šiuos pacientus (žr. 4.8 skyrių).

Prieš pradėdant gydymą Amsparity ir jo metu, visus pacientus, ypač anksčiau intensyviai gydytus imunosupresantais, arba pacientus, sergančius psoriaze ir anksčiau gydytus PUVA, reikia ištirti dėl nemelanominio odos vėžio. Gauta pranešimų apie melanomą ir Merkelio ląstelių karcinomą, išsivysčiusias pacientams, gydytiems TNF-antagonistais, įskaitant adalimumabą (žr. 4.8 skyrių).

Tiriamąjį klinikinį tyrimą metu, kuriame buvo vertintas kito TNF-antagonisto infliksimabo skyrimas pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkia lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) forma, buvo gauta pranešimų apie didesnę piktybinių navikų (dažniausiai plaučių ar galvos bei kaklo srities) atvejų skaičių infliksimabu gydytiems pacientams, palyginti su kontrolės grupe. Visi pacientai daug rūkė, todėl sergantiems LOPL, o taip pat pacientams, kuriems kyla didesnė piktybinių ligų rizika dėl dažno rūkymo, reikia atsargiai skirti bet kuriuos TNF-antagonistus.

Pagal turimus duomenis nežinoma, ar gydymas adalimumabu turi įtakos displazijos arba storosios žarnos vėžio išsivystymo rizikai. Visi opiniu kolitu sergantys pacientai, kuriems kyla didesnė displazijos arba storosios žarnos karcinomos rizika (pvz., pacientai, sergantys lėtiniu opiniu kolitu arba pradiniu sklerotiniu cholangitu), arba pacientai, anksčiau sirgę displazija arba storosios žarnos karcinoma, prieš gydymą ir per visą ligos eigą turi būti reguliariai tikrinami dėl displazijos. Šis vertinimas turi apimti kolonoskopiją ir biopsijas laikantis vietinių rekomendacijų.

Hematologinės reakcijos

Gauta pranešimų apie retus pancitopenijos atvejus, įskaitant aplastinę anemiją, gydant TNF-antagonistais. Gydant adalimumabu pranešta apie nepageidaujamus reiškinius hematologinėje sistemoje, įskaitant mediciniškai reikšmingą citopeniją (pvz., trombocitopeniją, leukopeniją). Visiems Amsparity vartojantiems pacientams reikia patarti skubiai kreiptis į gydytojus, jeigu atsiranda įtariamų kraujo diskrazijų požymių ar simptomų (pvz., užsitęsęs karščiavimas, mėlynų atsiradimas, kraujavimas, blyškumas). Pacientams, kuriems patvirtinama reikšminga hematologinė patologija, gydymą Amsparity reiktų nutraukti.

Vakcinacija

Antikūnų atsakas į vakcinaciją standartine 23-valente pneumokokine vakcina ir gripo trivalente vakcina tyrime su 226 suaugusiais tiriamaisiais, sergančiais reumatoidiniu artritu ir gydytais adalimumabu arba placebo, buvo panašus. Nėra duomenų apie antrinę infekcijos perdavimą adalimumabą vartojantiems pacientams, paskiepytiems gyvosiomis vakcinomis.

Prieš pradėdant adalimumabu gydyti vaikus, esant galimybei rekomenduojama paskiepyti visomis rekomenduojamomis vakcinomis pagal galiojantį skiepavimo planą.

Adalimumabą vartojančius pacientus skiepyti galima, išskyrus skiepimą gyvosiomis vakcinomis. Nerekomenduojama skiepyti gyvosiomis vakcinomis (pvz., BCG vakcina) kūdikių, turėjusių kontaktą su adalimumabu intrauteriniame laikotarpyje 5 mėnesius nuo paskutinės motinai nėštumo metu skirtos adalimumabo injekcijos.

Stazinis širdies nepakankamumas

Kito TNF-antagonisto klinikinių tyrimų metu stebėtas stazinio širdies nepakankamumo paūmėjimas ir padidėjęs mirštamumas dėl stazinio širdies nepakankamumo. Taip pat gauta pranešimų apie adalimumabą vartojantiems pacientams paūmėjusį stazinį širdies nepakankamumą. Amsparity reikia atsargiai skirti pacientams, turintiems nesunkus širdies nepakankamumas (I/II klasės pagal NYHA). Amsparity negalima skirti sergant vidutinio sunkumo arba sunkiu širdies nepakankamumu (žr. 4.3 skyrių). Pacientams, kuriems išsivystė stazinis širdies nepakankamumas arba paūmėjo jo požymiai, gydymą Amsparity reikia nutraukti.

Autoimuniniai procesai

Gydant Amsparity gali susidaryti autoimuninių antikūnų. Nežinoma, ar ilgalaikis adalimumabo vartojimas turi įtakos autoimuninių ligų išsivystymui. Jeigu po gydymo Amsparity pacientui pasireiškia į vilkligės sindromą panašūs simptomai ir nustatoma teigiama antikūnų reakcija prieš dvigrandę DNR, tai daugiau gydyti Amsparity negalima (žr. 4.8 skyrių).

Biologinių LMARV (ligos eigą modifikuojančių antireumatinių vaistų) arba TNF antagonistų vartojimas kartu

Klinikinių tyrimų metu, kai anakinra vartotas kartu su kitu TNF antagonistu etanerceptu, stebėtos sunkios infekcijos be papildomos klinikinės naudos, palyginti su vien etanercepto vartojimu. Atsižvelgiant į nepageidaujamų reiškinių, stebėtų vartojant etanercepto ir anakinros derinį, pobūdį, panašus toksinis poveikis gali pasireikšti ir vartojant anakinrą su kitais TNF antagonistais. Todėl nerekomenduojama skirti adalimumabo ir anakinros derinio (žr. 4.5 skyrių).

Adalimumabą vartoti kartu su kitais biologiniais LMARV (pvz., anakinra ir abataceptu) arba kitais TNF antagonistais nerekomenduojama, remiantis galima infekcijų rizika, įskaitant sunkias infekcijas, o taip pat dėl kitų galimų farmakologinių sąveikų (žr. 4.5 skyrių).

Chirurgija

Yra mažai patirties apie chirurginių procedūrų saugumą pacientams, gydomiems adalimumabu. Planuojant chirurginę procedūrą reikia atsižvelgti į ilgą adalimumabo pusinės eliminacijos periodą. Amsparity vartojantį pacientą, kuriam reikia chirurginės intervencijos, būtina atidžiai stebėti dėl galimų infekcijų ir, joms pasireiškus, imtis tinkamų priemonių. Yra mažai saugumo patirties pacientams, kuriems vartojant adalimumabą, buvo atliekama artroplastika.

Plonosios žarnos obstrukcija

Atsako į Krono ligos gydymą nebuvimas gali rodyti, kad yra nejudančių fibrozinių susiaurėjimų, kuriuos gali reikėti gydyti chirurginiu būdu. Turimi duomenys rodo, kad adalimumabas susiaurėjimų būklės nepablogina ir jų nesukelia.

Senyvi pacientai

Sunkių infekcijų dažnis vyresniems kaip 65 metų amžiaus adalimumabą vartojantiems pacientams buvo didesnis (3,7 %) nei jaunesniems kaip 65 metų amžiaus pacientams (1,5 %). Kai kurios jų baigėsi mirtimi. Gydant senyvus žmones ypatingą dėmesį reikia skirti infekcijų rizikai.

Vaikų populiacija

Žr. anksčiau pateiktą poskyrį „Vakcinacija“.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Polisorbatas

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra polisorbato 80. Kiekviename 0,4 ml vienadoziame užpildytame švirkšte su 20 mg Amsparity injekcinio tirpalo yra 0,08 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,2 mg/ml polisorbato 80. Polisorbatas 80 gali sukelti padidėjusio jautrumo reakcijų.

Natris

Šio vaistinio preparato 0,4 ml dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Adalimumabas tirtas su pacientais, sirgusiais reumatoidiniu artritu, jaunatviniu idiopatinio poliartritu ir psoriaziniu artritu bei vartojusiais adalimumabą monoterapijai bei kartu su metotreksatu. Lyginant su adalimumabo monoterapija, antikūnų susidarė mažiau, kai šio vaistinio preparato vartota kartu su metotreksatu. Skiriant adalimumabą be metotreksato, susidarė daugiau antikūnų, padidėjo adalimumabo klirensas ir sumažėjo jo veiksmingumas (žr. 5.1 skyrių).

Nerekomenduojama vartoti Amsparity ir anakinros derinio (žr. 4.4 skyrių „Biologinių LMARV arba TNF antagonistų vartojimas kartu“).

Nerekomenduojama vartoti Amsparity ir abatacepto derinio (žr. 4.4 skyrių „Biologinių LMARV arba TNF antagonistų vartojimas kartu“).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterys turi taikyti tinkamą kontracepcijos metodą nėštumui išvengti Amsparity vartojimo metu ir dar mažiausiai penkis mėnesius po paskutiniosios šio vaistinio preparato dozės.

Nėštumas

Dideliam skaičiui (maždaug 2 100) prospektyviai surinktų nėštumo atvejų, kai nėštumo metu buvo vartojamas adalimumabas ir nėštumas baigėsi gyvagimio gimimu su žinoma jo sveikatos būkle, įskaitant daugiau kaip 1 500 nėštumo atvejų, kai adalimumabas buvo vartojamas pirmąjį nėštumo trimestrą, didesnio, nei įprastai, naujagimių apsigimimų dažnio nenustatyta.

I prospektyvų kohortinį registrą buvo atrinktos 257 moterys, sergančios reumatoidiniu artritu (RA) arba Krono liga (KL), vartojusios adalimumabą bent pirmojo trimestro metu, ir 120 adalimumabo nevartojusių moterų, sergančių RA arba KL. Pagrindinis vertinimo kriterijus buvo reikšmingų apsigimimų, nustatytų kūdikio gimimo metu, dažnis. Nėštumų skaičius, kai gimė mažiausiai vienas gyvas kūdikis su reikšmingu apsigimimu, buvo 6 iš 69 (8,7 %) adalimumabą vartojusių moterų, sergančių RA, ir 5 iš 74 (6,8 %) adalimumabo nevartojusių moterų, sergančių RA (nekoreguotasis šansų santykis: 1,31; 95 % pasikliautinasis intervalas (PI): 0,38–4,52) ir 16 iš 152 (10,5 %) adalimumabą vartojusių moterų, sergančių KL, bei 3 iš 32 (9,4 %) adalimumabo nevartojusių moterų, sergančių KL (nekoreguotasis šansų santykis: 1,14; 95 % PI: 0,31–4,16). Bendrai vertinant RA ir KL sergančias moteris, koreguotasis šansų santykis (atsižvelgiant į skirtumus pradinio vertinimo metu) buvo 1,10 (95 % PI: 0,45–2,73). Nebuvo nustatyta aiškių skirtumų, vertinant adalimumabą vartojusių ir jo nevartojusių moterų antrinius vertinimo kriterijus: spontaninius persileidimus, nereikšmingas anomalijas, priešlaikinius gimdymus, naujagimių svorį ir sunkias ar oportunistines infekcijas. Apie negyvagimius arba piktybinius navikus nebuvo pranešta. Duomenų interpretavimui gali turėti įtakos tyrimo metodologiniai apribojimai, įskaitant mažą tiriamųjų imtį ir tai, kad nebuvo taikytas atsitiktinio kodavimo metodas.

Toksiškumo vystymuisi tyrimų, atliktų su beždžionėmis, metu nepastebėta toksiškumo patelei, taip pat embriotoksiškumo ar teratogeniškumo požymių. Ikiklinikinių duomenų apie adalimumabo poveikį postnataliniam toksiškumui nėra (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumo laikotarpiu vartojamas adalimumabas dėl TNF α slopinimo gali trikdyti normalų naujagimių imuninį atsaką. Adalimumabą nėštumo metu galima vartoti, tik jeigu būtinai reikia.

Adalimumabas gali pereiti per placentą į kraujo serumą naujagimiams, kurių motinos buvo gydytos adalimumabu. Todėl tokiems kūdikiams gali kilti didesnė infekcijos rizika. Kūdikių, kurie būdami gimdoje buvo paveikti adalimumabo, nerekomenduojama skiepyti gyvomis vakcinomis (pvz., BCG vakcina) 5 mėnesius nuo paskutinės adalimumabo injekcijos motinai nėštumo metu.

Žindymas

Paskelbtuose literatūros šaltiniuose pateikiama ribota informacija apie tai, kad labai maža adalimumabo koncentracija išsiskiria į motinos pieną. Galimas adalimumabo kiekis motinos piene atitinka nuo 0,1 % iki 1 % adalimumabo koncentracijos motinos kraujo serume. Per burną suvartoti imunoglobulino G baltymai žarnyne suskaidomi, todėl jų biologinis prieinamumas mažas. Poveikio žindomiems naujagimiams ar kūdikiams nesitikima, todėl Amsparity galima vartoti žindymo laikotarpiu.

Vaisingumas

Ikiklinikinių duomenų apie adalimumabo poveikį vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Adalimumabas gali silpnai veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vartojant Amsparity gali atsirasti galvos sukimas ir regos sutrikimas (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Adalimumabas tirtas su 9 506 pacientais iki 60 mėnesių arba ilgesnių pagrindinių kontroliuojamų tyrimų ir atviros fazės tyrimų metu. Šiuose tyrimuose dalyvavo pacientai, sergantys reumatoidiniu artritu, kurių ligos eiga trumpalaikė arba užsitęsusi; jaunatviniu idiopatininiu artritu (jaunatviniu idiopatininiu poliartritu ir su entezitu susijusiu artritu) ir pacientai, sergantys ašiniu spondiloartritu (ankilozuojančiu spondilitu, ašiniu spondiloartritu be radiologinių AS požymių), psoriazinio artritu, Krono liga, opiniu kolitu, psoriaze, supūliavusiu hidradenitu ir uveitu. Į pagrindinius kontroliuojamus tyrimus buvo įtraukti 6 089 pacientai, vartoję adalimumabą, ir 3 801 pacientas, vartojęs placebo arba aktyvų palyginamąjį preparatą kontroliuojamojo periodo metu.

Dvigubai koduotos kontroliuojamos pagrindinių tyrimų fazės metu dėl nepageidaujamų reiškinių gydymą nutraukė 5,9 % adalimumabą vartojusių pacientų ir 5,4 % pacientų, vartojusių kontrolinį vaistinį preparatą.

Dažniausiai pranešta apie šias nepageidaujamas reakcijas: infekcijas (pvz., nazofaringitą, viršutinių kvėpavimo takų infekciją ir sinusitą), reakcijas injekcijos vietoje (eritemą, niežulį, hemoragiją, skausmą arba tinimą), galvos skausmą bei raumenų ir kaulų skausmą.

Gauta pranešimų apie sunkias nepageidaujamas reakcijas, pasireiškusias vartojant adalimumabą. Naviko nekrozės faktoriaus (TNF) antagonistai, tokie kaip adalimumabas, paveikia imuninę sistemą, ir jų vartojimas gali turėti įtakos organizmo gynybai prieš infekciją ir vėžį. Vartojant adalimumabą taip pat gauta pranešimų apie mirtinas ir gyvybei pavojingas infekcijas (įskaitant sepsį, oportunistines

infekcijas ir tuberkuliozę), hepatito B (HBV) reaktyvaciją ir įvairias piktybines ligas (įskaitant leukemiją, limfomą ir hepatospleninę T-ląstelių limfomą [HSTCL]).

Taip pat pranešta apie sunkias hematologines, neurologines ir autoimunines reakcijas, įskaitant ir retus pranešimus apie pancitopeniją, aplazinę anemiją, centrinės ir periferinės nervų sistemos nervų mielininio dangalo nykimo reiškinius ir pranešimus apie vilkligę, su vilklige susijusias būkles ir Stivenso-Džonsono (*angl. Stevens-Johnson*) sindromą.

Vaikų populiacija

Paprastai nepageidaujamų reiškinių vaikams dažnis ir tipas buvo toks pats, kaip ir suaugusiesiems.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau pateiktas nepageidaujamų reakcijų sąrašas pagrįstas klinikinių tyrimų ir poregistracinio laikotarpio patirtimi. Reakcijos yra išvardytos žemiau pateiktoje 6 lentelėje pagal organų sistemų klases ir dažnį: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. Nurodytas dažniausiai registruotas nepageidaujamas poveikis vaisto vartojant įvairioms indikacijoms. Žvaigždutė (*) stulpelyje „Organų sistemų klasės“ rodo, kad daugiau informacijos pateikiama 4.3, 4.4 ir 4.8 skyriuose.

6 lentelė. Nepageidaujamas poveikis

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos*	Labai dažnas	Kvėpavimo takų infekcijos (įskaitant viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų infekciją, pneumoniją, sinusitą, faringitą, nazofaringitą ir <i>herpes</i> viruso sukeltą pneumoniją)
	Dažnas	Sisteminės infekcijos (įskaitant sepsį, kandidamikozę ir gripą), virškinimo trakto infekcijos (įskaitant virusinį gastroenteritą), odos ir minkštųjų audinių infekcijos (įskaitant paronichiją, celiulitą, impetigo, nekrozuojantį fasciitą ir juostinę pūslelinę), ausų infekcijos, burnos ertmės infekcijos (įskaitant <i>herpes simplex</i> , burnos ertmės <i>herpes</i> ir dantų infekcijas), lytinių takų infekcijos (įskaitant vulvovaginalinę grybelinę infekciją), šlapimo takų infekcijos (įskaitant pielonefritą), grybelinės infekcijos, sąnarių infekcijos

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
	Nedažnas	Neurologinės infekcijos (įskaitant virusinį meningitą), oportunistinės infekcijos ir tuberkuliozė (įskaitant kokcidioidomikozę, histoplazmozę ir <i>Mycobacterium avium</i> sukeltą kompleksinę infekciją), bakterinės infekcijos, akių infekcijos, divertikulitas ¹
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatiksinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)*	Dažnas	Odos vėžys, išskyrus melanomą (įskaitant bazalinių ląstelių karcinomą ir plokščią ląstelių karcinomą), gerybinę neoplazmą
	Nedažnas	Limfoma**, dauginė organų neoplazma (įskaitant krūties vėžį, plaučių vėžį ir skydliaukės neoplazmą), melanoma**
	Retas	Leukemija ¹
	Dažnis nežinomas	Hepatospleninė T ląstelių limfoma ¹ , Merkelio ląstelių karcinoma (neuroendokrininė odos karcinoma) ¹ , Kapoši sarkoma
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai*	Labai dažnas	Leukopenija (įskaitant neutropeniją ir agranulocitozę), anemija
	Dažnas	Leukocitozė, trombocitopenija
	Nedažnas	Idiopatinė trombocitopeninė purpura
	Retas	Pancitopenija
Imuninės sistemos sutrikimai*	Dažnas	Padidėjusio jautrumo reakcijos, alergijos (įskaitant sezonines alergijas)
	Nedažnas	Sarkoidozė ¹ , vaskulitas
	Retas	Anafilaksinė reakcija ¹
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažnas	Lipidų kiekio padidėjimas

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
	Dažnas	Hipokalemija, šlapimo rūgšties kiekio padidėjimas, nenormalus natrio kiekis kraujyje, hipokalcemija, hiperglikemija, hipofosfatemija, dehidracija
Psichikos sutrikimai	Dažnas	Nuotaikos svyravimai (įskaitant depresiją), nerimas, nemiga
Nervų sistemos sutrikimai*	Labai dažnas	Galvos skausmas
	Dažnas	Parestezijos (įskaitant hipestezią), migrena, nervų šaknelių užspaudimas
	Nedažnas	Galvos smegenų kraujagyslių sutrikimas ¹ , tremoras, neuropatija
	Retas	Išsėtinė sklerozė, mielininio dangalos sutrikimai (pvz., optinis neuritas, <i>Guillain-Barre</i> sindromas) ¹
Akių sutrikimai	Dažnas	Regėjimo blogėjimas, konjunktyvitas, blefaritas, akių tinimas
	Nedažnas	Dvejinimasis akyse
Ausų ir labirinto sutrikimai	Dažnas	Svaigulys
	Nedažnas	Kurtumas spengimas ausyse
Širdies sutrikimai*	Dažnas	Tachikardija
	Nedažnas	Miokardo infarktas ¹ , aritmija, kongestinis širdies nepakankamumas
	Retas	Širdies sustojimas
Kraujagyslių sutrikimai	Dažnas	Hipertenzija, karščio pylimas, hematoma
	Nedažnas	Aortos aneurizma, arterijų okliuzija, tromboflebitas

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai*	Dažnas	Astma, dusulys, kosulys
	Nedažnas	Plaučių embolija ¹ , intersticinė plaučių liga, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, pneumonitas, skystis pleuroje ¹
	Retas	Plaučių fibrozė ¹
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Pilvo skausmas, pykinimas ir vėmimas
	Dažnas	VT kraujavimas, dispepsija, gastroezofaginio reflukso liga, sausumo sindromas
	Nedažnas	Pankreatitas, rijimo sutrikimas, veido edema
	Retas	Žarnyno perforacija ¹
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai*	Labai dažnas	Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas
	Nedažnas	Cholecistitas ir tulžies pūslės akmenligė, kepenų steatozė, bilirubino kiekio padidėjimas
	Retas	Hepatitis hepatito B reaktyvacija ¹ autoimuninis hepatitis ¹
	Dažnis nežinomas	Kepenų nepakankamumas ¹
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas	Bėrimas (įskaitant besilupantį bėrimą),
	Dažnas	Psoriazės pablogėjimas arba naujas proveržis (įskaitant delnų ir pėdų pustulinę žvynelinę) ¹ , dilgėlinė, kraujosruvos (įskaitant ir purpurą), dermatitas (įskaitant egzemą), nagų lūžinėjimas, padidėjęs prakaitavimas, alopecija ¹ , niežulys
	Nedažnas	Naktinis prakaitavimas, randas
	Retas	Daugiaformė eritema ¹ , Stivenso-Džonsono sindromas ¹ , angioneurozinė edema ¹ , odos vaskulitas ¹ , lichenoidinė odos reakcija ¹

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
	Dažnis nežinomas	Dermatomiozito simptomų pablogėjimas ¹
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas	Kaulų ir raumenų skausmas
	Dažnas	Raumenų spazmai (įskaitant kreatinfosfokinazės kiekio padidėjimą kraujyje)
	Nedažnas	Rabdomiolizė, sisteminė raudonoji vilkligė
	Retas	Į vilkligę panašus sindromas ¹
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažnas	Inkstų funkcijos pažeidimas, hematurija
	Nedažnas	Naktinis šlapinimasis
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Nedažnas	Erekcijos sutrikimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai*	Labai dažnas	Reakcija injekcijos vietoje (įskaitant eritemą injekcijos vietoje)
	Dažnas	Krūtinės skausmas, edema, karščiavimas ¹
	Nedažnas	Uždegimas
Tyrimai*	Dažnas	Koaguliacijos ir kraujavimo laiko sutrikimai (įskaitant pailgėjusį aktyvintą dalinį tromboplastino laiką), teigiami autoantikūnų tyrimai (įskaitant antikūnus prieš dvigrandę DNR), laktatdehidrogenazės kiekio kraujyje padidėjimas
	Dažnis nežinomas	Padidėjęs kūno svoris ²
Sužalojimai, apsinaudijimai ir procedūrų komplikacijos	Dažnas	Pablogėjęs gijimas

* papildoma informacija pateikta 4.3, 4.4 ir 4.8 skyriuose

** įskaitant atvirus tęstinius tyrimus

¹ įskaitant spontaninių pranešimų duomenis

² Per 4–6 mėnesių gydymo laikotarpį vidutinis kūno svorio pokytis nuo pradinio svorio vartojant adalimumabą suaugusiems svyravo nuo 0,3 kg iki 1,0 kg, palyginti su svorio pokyčio svyravimu nuo -0,4 kg iki 0,4 kg vartojant placebą. Svorio padidėjimas 5–6 kg taip pat nustatytas atliekant ilgalaikius tęstinius tyrimus, kai vidutinė vaistinio preparato ekspozicija buvo maždaug 1–2 metai ir nebuvo kontrolinės grupės, ypač Krono liga ir opinis kolitas sergantiems pacientams. Šį poveikį lemiantis mechanizmas yra neaiškus, tačiau galėtų būti siejamas su adalimumabo priešuždegiminiu poveikiu.

Uveitas

Uveitu sergančių ir adalimumabą kas antrą savaitę vartojančių pacientų saugumo duomenys atitiko žinomus adalimumabo saugumo duomenis.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašas

Reakcijos injekcijos vietoje

Pagrindinių kontroliuojamų vaikų ir suaugusiųjų tyrimų metu 12,9 % adalimumabą vartojusių pacientų pasireiškė reakcijų injekcijos vietoje (paraudimas ir (arba) niežėjimas, kraujosruva, skausmas arba tinimas), palyginti su 7,2 % pacientų, vartojusių placebo arba aktyvią kontrolę. Dėl reakcijų injekcijos vietoje paprastai vaistinio preparato vartojimo nutraukti nereikėjo.

Infekcijos

Pagrindinių kontroliuojamų suaugusiųjų ir vaikų tyrimų metu adalimumabą vartojusiems pacientams pasireiškusių infekcijų dažnis buvo 1,51 infekcijų atvejų per paciento metus ir 1,46 atvejų per paciento metus vartojusiems placebo ir aktyvią kontrolę. Dažniausiai pasireiškė nazofaringitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija ir sinusitas. Dauguma pacientų, pasveikę po infekcijos, tęsė adalimumabo vartojimą.

Sunkių infekcijų dažnis siekė 0,04 atvejo per paciento metus adalimumabą vartojusiems pacientams ir 0,03 atvejo per paciento metus vartojusiems placebo ir aktyvią kontrolę pacientams.

Kontroliuojamų ir atviros fazės suaugusiųjų ir vaikų tyrimų, atliktų su adalimumabu, metu pranešta apie sunkias infekcijas (įskaitant mirtinas infekcijas, kurios pasitaikė retai), tarp jų buvo stebimi tuberkuliozės atvejai (įskaitant miliarinę ir ekstrapulmoninę lokalizacijos tuberkuliozę) bei invazinės oportunistinės infekcijos (pvz., diseminuota ar ekstrapulmoninė histoplazmozė, blastomikozė, kokcidioidomikozė, pneumocistinė infekcija, kandidamikozė, aspergiliozė ir listeriozė). Dauguma tuberkuliozės atvejų pasireiškė per pirmuosius aštuonis mėnesius nuo gydymo pradžios ir gali reikšti latentinės ligos recidyvą.

Piktybiniai navikai ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Vykdamas adalimumabo tyrimą su jaunatviniu idiopatinio artritu (jaunatviniu idiopatinio poliartritu ir su enteozitu susijusiu artritu) sergančiais pacientais, piktybinių navikų nebuvo stebėta 249 pediatriiniams pacientams per 655,6 paciento metus. Be to, adalimumabo tyrimų su Krono liga sergančiais vaikais metu nebuvo stebėta jokių piktybinių ligų 192 vaikams per 498,1 paciento metus. Adalimumabo tyrimo su lėtine plokšteline psoriaze sergančiais vaikais metu 77 pacientams vaikams per 80,0 paciento metų nebuvo stebėta jokių piktybinių ligų. Adalimumabo tyrimo su uveitu sergančiais pacientais vaikais metu nebuvo stebėta jokių piktybinių ligų 60 vaikų per 58,4 pacientų metų.

Vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu reumatoidiniu artritu, ankilozuojančiu spondilitu, ašiniu spondiloartritu be radiologinių AS požymių, psoriazinio artritu, psoriaze, supūliavusiu hidradenitu, Krono liga, opiniu kolitu ir uveitu sergantys suaugusieji dalyvavo pagrindiniuose bent 12 savaičių trukmės adalimumabo tyrimuose, kurių kontroliuojamųjų fazių metu stebėtas nelimfominių piktybinių navikų ir nemelanominio odos vėžio dažnis (95 % pasikliautinis intervalas) siekė 6,8 (4,4; 10,5) per 1 000 paciento metų, tiriant 5 291 adalimumabą vartojantį pacientą, palyginti su 6,3 (3,4; 11,8) dažniu per 1 000 paciento gyvenimo metų tarp 3 444 kontrolinės grupės pacientų (vidutinė gydymo adalimumabu trukmė buvo 4,0 mėnesiai, o kontrolinės grupės pacientų – 3,8 mėnesio). Adalimumabu gydytiems pacientams nemelanominio odos vėžio dažnis (95 % pasikliautinis intervalas) buvo 8,8 (6,0; 13,0) per 1 000 paciento metų ir 3,2 (1,3; 7,6) per 1 000 paciento metų kontrolės grupėje. Iš šių odos vėžio atvejų, plokščiakąstelinės karcinomos dažnis (95 % pasikliautinis intervalas) adalimumabo grupėje buvo 2,7 (1,4; 5,4) per 1 000 paciento metų ir 0,6 (0,1; 4,5) per 1 000 paciento metų kontrolės grupėje. Limfomų dažnis (95 % pasikliautinis intervalas) adalimumabo grupėje buvo 0,7 (0,2; 2,7) per 1 000 paciento metų ir 0,6 (0,1; 4,5) per 1 000 paciento metų kontrolės grupėje.

Kartu apibendrinant šių tyrimų kontroliuojamųjų fazių ir tebevykstančių bei baigtų atvirųjų testinių tyrimų, kurių vidutinė trukmė yra maždaug 3,3 metų, duomenis, gautus tiriant 6427 pacientus per daugiau kaip 26 439 paciento gydymo metus, stebėtas kitų nei limfoma piktybinių navikų ir nemelanominio odos vėžio dažnis buvo maždaug 8,5 per 1 000 paciento metų. Stebėtas

nemelanominio odos vėžio dažnis siekė apie 9,6 per 1 000 paciento metų, o limfomų dažnis – apie 1,3 per 1 000 paciento metų.

Poregistraciniu laikotarpiu nuo 2003 m. sausio mėn. iki 2010 m. gruodžio mėn. daugiausiai reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams spontaniškai praneštų piktybinių ligų dažnis siekė maždaug 2,7 per 1 000 paciento gydymo metų. Spontaniškai pranešto nemelanominio odos vėžio ir limfomų dažnis atitinkamai siekė apie 0,2 ir 0,3 per 1 000 paciento gydymo metų (žr. 4.4 skyrių).

Poregistraciniu laikotarpiu pranešta apie retus adalimumabą vartojusiems pacientams išsivysčiusios hepatospleninės T - ląstelių limfomos atvejus (žr. 4.4 skyrių).

Autoantikūnai

Reumatoidinio artrito I–V tyrimų metu pacientams kartotinai buvo tiriami pacientų serumo mėginiai dėl autoantikūnų. Per šiuos tyrimus iš pacientų, kurių pradiniai testai dėl autoantikūnų buvo neigiami, po 24 savaičių teigiami jų titrai nustatyti 11,9 % adalimumabą vartojusių pacientų ir 8,1 % placebo bei aktyvią kontrolę vartojusių pacientų. Visų reumatoidinio artrito ir psoriazinio artrito tyrimų metu dviems pacientams iš 3 441, vartojusio adalimumabą, pasireiškė klinikinių požymių, rodančių naujai prasidėjusį į vilkligę panašų sindromą. Pacientų būklė nutraukus gydymą pagerėjo. Nė vienam pacientui neišsivystė vilkliginio nefrito ar centrinės nervų sistemos pažeidimo požymių.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Kontroliuojamuose 3 fazės adalimumabo klinikiniuose tyrimuose su reumatoidiniu artritu ir psoriazinio artritu sergančiais pacientais, kurių liga kontroliuojama 4–104 savaičių laikotarpį, ALT koncentracijos padidėjimas $\geq 3 \times \text{VNR}$ nustatytas 3,7 % adalimumabu gydytų pacientų ir 1,6 % kontroliniu metodu gydytų pacientų.

Kontroliuojamuose 3 fazės adalimumabo tyrimuose su jaunatviniu idiopatinio poliartritu sergančiais 4–17 metų amžiaus pacientais ir su entezitu susijusiu artritu sergančiais 6–17 metų amžiaus pacientais, ALT koncentracijos padidėjimas $\geq 3 \times \text{VNR}$ nustatytas 6,1 % adalimumabu gydytų pacientų ir 1,3 % kontroliniu metodu gydytų pacientų. Dauguma atvejų ALT koncentracija padidėjo kartu vartojant metotreksato. ALT koncentracijos padidėjimo $\geq 3 \times \text{VNR}$ nenustatyta 3 fazės adalimumabo tyrimuose su jaunatviniu idiopatinio poliartritu sergančiais nuo 2 iki <4 metų amžiaus pacientais.

Kontroliuojamuose 3 fazės adalimumabo tyrimuose su Krono liga ir opinio kolito sergančiais pacientais, kurių liga kontroliuojama 4–52 savaičių laikotarpį, ALT padidėjimas $\geq 3 \times \text{VNR}$ nustatytas 0,9 % adalimumabu gydytų pacientų ir 0,9 % kontroliniu metodu gydytų pacientų.

3 fazės adalimumabo tyrime su vaikais, sergančiais Krono liga, kurio metu vertintas dviejų pagal kūno svorį pritaikytų palaikomųjų dozių gydymo režimų saugumas ir veiksmingumas po pagal kūno svorį pritaikyto įvadinio gydymo, trukusio iki 52 savaičių, ALT $\geq 3 \times \text{VNR}$ padidėjo 2,6 % (5 iš 192) pacientų, 4 iš kurių pradinio vertinimo metu kartu vartojo imunosupresantų.

Kontroliuojamuose 3 fazės adalimumabo klinikiniuose tyrimuose su plokšteline psoriaze sergančiais pacientais, kai tyrimo palyginamasis laikotarpis truko 12–24 savaičių, ALT aktyvumo padidėjimas $\geq 3 \times \text{VNR}$ nustatytas 1,8 % adalimumabu gydytų pacientų ir 1,8 % palyginamuoju metodu gydytų pacientų.

ALT aktyvumo padidėjimo $\geq 3 \times \text{VNR}$ nenustatyta 3 fazės adalimumabo tyrimuose su plokšteline psoriaze sergančiais pacientais vaikais.

Kontroliuojamuose adalimumabo tyrimuose (kur pradinė dozė buvo 80 mg 0-inę savaitę, paskui skirta po 40 mg kas antrą savaitę pradedant nuo 1-osios savaitės) uveitu sergantiems suaugusiems pacientams, iki 80 savaičių vartojusiems adalimumabą arba placebo, ekspozicijos medianai esant atitinkamai 166,5 dienos ir 105,0 dienos, nustatytas ALT padidėjimas ≥ 3 kartus viršijantis viršutinę normos ribą, 2,4 % adalimumabu gydytų pacientų ir 2,4 % pacientų iš kontrolinės grupės.

Visų indikacijų klinikiniuose tyrimuose dalyvavusiems pacientams nustatytas ALT padidėjimas buvo be simptomų, beveik visais atvejais laikinas ir tęsiant gydymą išnyko. Visgi poregistraciniu laikotarpiu gauta pranešimų apie adalimumabą vartojantiems pacientams išsivysčiusį kepenų nepakankamumą ir ne tokius sunkius kepenų funkcijos sutrikimus, kurie gali pasireikšti prieš kepenų nepakankamumą, pvz., hepatitą, įskaitant autoimuninį hepatitą.

Kartu skiriamas gydymas azatioprinu / 6-merkaptopurinu

Suaugusiųjų Krono ligos tyrimai parodė, kad skiriant kombinuotą gydymą adalimumabu kartu su azatioprinu / 6-merkaptopurinu, su piktybinėmis ligomis ir sunkiomis infekcijomis susijusių nepageidaujamų reakcijų pasireiškė dažniau, nei vartojant vien adalimumabą.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu dozę ribojančio toksiškumo nepastebėta. Vertintos didžiausios kartotinės į veną leidžiamos 10 mg/kg dozės, kurios maždaug 15 kartų didesnės už rekomenduojamą dozę.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, navikų nekrozės faktoriaus alfa (angl. *Tumour Necrosis Factor alpha*, TNF- α) inhibitoriai. ATC kodas – L04AB04

Amsparity yra panašus biologinis vaistinis preparatas. Išsami informacija pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje: <https://www.ema.europa.eu>.

Veikimo mechanizmas

Adalimumabas specifiskai jungiasi prie TNF ir neutralizuoja jo biologinę funkciją blokuodamas sąveiką su p55 ir p75 ląstelių paviršiaus TNF receptoriais.

Adalimumabas taip pat moduliuoja biologinį atsaką, kurį sukelia ar reguliuoja TNF, pvz., adhezijos molekulių, dėl kurių vyksta leukocitų migracija (ELAM-1, VCAM-1 ir ICAM-1, kai IC₅₀ siekia 0,1–0,2 nM), koncentracijos kitimus.

Farmakodinaminis poveikis

Po gydymo adalimumabu stebėtas spartus ūminės fazės uždegimo rodiklių (C reaktyviojo baltymo [CRB] ir eritrocitų nusėdimo greičio [ENG]) bei serumo citokinų (IL-6) kiekio mažėjimas, palyginti su lygiu, nustatytu reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams pradinio vertinimo metu. Suvartojus adalimumabo, serume taip pat sumažėjo matrikso metaloproteinazių (MMP-1 ir MMP-3), sukeliančių audinių remodeliavimą, dėl kurio vyksta kremzlės destrukcija. Adalimumabu gydomiems pacientams paprastai pagerėja hematologiniai lėtinio uždegimo požymiai.

Po gydymo adalimumabu taip pat stebėtas spartus CRB koncentracijos mažėjimas jaunatviniu idiopatinio poliartritu, Krono liga, opiniu kolitu ir supūliavusiu hidradenitu sergantiems pacientams. Krono liga sergantiems pacientams stebėtas žarnyne esančių ląstelių, išskiriančių uždegimo žymenis,

skaičiaus sumažėjimas, įskaitant reikšmingą TNF α išsiskyrimo sumažėjimą. Adalimumabu gydomiems pacientams žarnyno gleivinės endoskopiniais tyrimais rasta gleivinės gijimo požymių.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Suaugusiųjų reumatoidinis artritas

Visų reumatoidinio artrito klinikinių tyrimų metu adalimumabas tirtas daugiau kaip 3 000 pacientų. Adalimumabo veiksmingumas ir saugumas vertinti penkiais atsitiktinių imčių, dvigubai koduotais ir tinkamai kontroliuojamais tyrimais. Kai kurie iš jų gydyti iki 120 mėnesių.

I RA tyrimo metu tirtas 271 pacientas (≥ 18 metų), sergantis vidutinio sunkumo arba sunkiu aktyviu reumatoidiniu artritu, kuriam gydymas bent vienu ligos eigą modifikuojančiu antireumatininiu vaistu buvo neefektyvus bei kuriam gydymas 12,5–25 mg metotreksato (10 mg, jeigu jo netoleravo) doze kiekvieną savaitę buvo nepakankamai veiksmingas, ir kuriems metotreksato dozė buvo pastovi (10–25 mg kas savaitę). 20 mg, 40 mg arba 80 mg adalimumabo dozė arba placebo skirti kas antrą savaitę, gydymą tęsiant 24 savaites.

II RA tyrimo metu vertinti 544 pacientai (≥ 18 metų), sirgę vidutinio sunkumo arba sunkiu aktyviu reumatoidiniu artritu, kuriems gydymas bent vienu ligos eigą modifikuojančiu antireumatininiu vaistu buvo neefektyvus. 20 mg arba 40 mg adalimumabo dozė leista po oda kas antrą savaitę pakaitomis su placebo kas antrą savaitę ar kas savaitę 26 savaites; placebo buvo skiriama kas savaitę tokį pat laikotarpį. Negalima buvo vartoti kitų ligos eigą modifikuojančių antireumatininių vaistų.

III RA tyrimo metu vertinta 619 pacientų (≥ 18 metų), sergančių vidutinio sunkumo arba sunkiu aktyviu reumatoidiniu artritu, kuriems gydymas 12,5–25 mg metotreksato dozėmis buvo neveiksmingas arba kurie netoleravo 10 mg metotreksato dozės kas savaitę. Šiame tyrime dalyvavo trys pacientų grupės. Pirmosios grupės pacientai gavo placebo injekcijas kas savaitę 52 savaites, antrosios – 20 mg adalimumabo kas savaitę 52 savaites, o trečiosios – 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę pakaitomis su placebo injekcijomis kitas savaites. Pasibaigus pirmosioms 52 savaitėms, 457 pacientai įtraukti į atvirąją išplėstinę fazę, kurios metu 40 mg adalimumabo / MTX kas antrą savaitę vartota iki 10 metų.

IV RA tyrimo metu pirmiausiai vertintas saugumas tiriant 636 pacientus (≥ 18 metų amžiaus), sirgusius vidutinio sunkumo arba sunkiu aktyviu reumatoidiniu artritu. Pacientams leista pasirinkti nevartoti ligos eigą modifikuojančių antireumatininių vaistų arba toliau tęsti paskirtą reumato gydymą, jeigu bent 28 dienas šis gydymas nekeistas. Pacientai gydyti metotreksatu, leflunomidu, hidroksichlorokvinu, sulfasalazinu ir (arba) aukso druskomis. Pacientai atsitiktinių imčių būdu paskirti vartoti 40 mg adalimumabo ar placebo kas antrą savaitę 24 savaites.

V RA tyrimo metu vertinti 799 anksčiau metotreksato nevartoję suaugę pacientai, sirgę vidutinio sunkumo arba sunkiu aktyviu ankstyvu reumatoidiniu artritu (vidutinė ligos trukmė – mažesnė nei 9 mėnesiai). Šiame tyrime 104 savaites vertintas 40 mg adalimumabo, skiriamo kas antrą savaitę kartu su metotreksatu; 40 mg adalimumabo, skiriamo kas antrą savaitę monoterapijai; ir metotreksato monoterapijos veiksmingumas mažinant sąnarių pakenkimo požymius ir simptomus bei progresavimo greitį sergant reumatoidiniu artritu. Pasibaigus pirmosioms 104 savaitėms, 497 pacientai įtraukti į atvirąją tęstinę fazę, kurios metu 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę vartota iki 10 metų.

Pagrindinis I, II ir III RA tyrimų tikslas ir antrinis IV RA tyrimo tikslas buvo nustatyti pacientų dalį (procentais), kuriems pasiekiamas ACR 20 atsakas 24-ąją arba 26-ąją savaitę. Pagrindinis V RA tyrimo tikslas buvo nustatyti pacientų dalį (procentais), kuriems pasiekiamas ACR 50 atsakas 52-ąją savaitę. III ir V RA tyrimų papildomi pagrindiniai tikslai buvo įvertinti ligos progresavimo lėtėjimą (nustatytą rentgeno tyrimais) 52-ąją savaitę. III RA tyrimo pagrindinis tikslas taip pat buvo nustatyti pakitusią gyvenimo kokybę.

ACR atsakas

Procentinė dalis adalimumabu gydytų pacientų, kuriems nustatytas ACR 20, 50 ir 70 atsakas, buvo pastovi I, II ir III RA tyrimų metu. 40 mg kas antrą savaitę dozės duomenys apibendrinti 7 lentelėje.

7 lentelė. ACR atsakas placebo kontroliuojamuose tyrimuose (pacientų dalis procentais)

Atsakas	I RA tyrimas ^{a**}		II RA tyrimas ^{a**}		III RA tyrimas ^{a**}	
	Placebas / MTX ^c n = 60	Adalimumabas ^b / MTX ^c n = 63	Placebas n = 110	Adalimumabas ^b n = 113	Placebas / MTX ^c n = 200	Adalimumabas ^b / MTX ^c n = 207
ACR 20						
6 mėn.	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 mėn.	N/T	N/T	N/T	N/T	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 mėn.	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mėn.	N/T	N/T	N/T	N/T	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 mėn.	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mėn.	N/T	N/T	N/T	N/T	4,5 %	23,2 %

^a I RA tyrimas 24-ąją savaitę, II RA tyrimas 26-ąją savaitę ir III RA tyrimas 24-ąją ir 52-ąją savaitėmis.

^b 40 mg adalimumabo, vartojamo kas antrą savaitę

^c MTX = metotreksatas

** p < 0,01 adalimumabą palyginus su placebo.

I–IV RA tyrimuose visi atskiri ACR atsako kriterijai (skausmingų ir patinusių sąnarių skaičius, gydytojo ir paciento atliktas ligos aktyvumo bei skausmo vertinimas, neįgalumo indekso [HAQ] balai ir CRB [mg/dl] rodmuo) pagerėjo 24-ąją ar 26-ąją savaitę, palyginti su placebo. III RA tyrimo metu šis pagerėjimas išliko 52 savaites.

III RA atvirojo tęstinio tyrimo metu daugumai pacientų, kuriems buvo ACR atsakas, šis atsakas išliko iki 10 metų. Iš 207 pacientų, kuriems atsitiktinių imčių būdu buvo paskirta 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę, 114 pacientų tęsė gydymą po 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę 5 metus. Tarp jų, 86 (75,4 %) pacientai turėjo ACR 20 atsaką, 72 pacientai (63,2 %) turėjo ACR 50 atsaką, o 41 pacientas (36 %) turėjo ACR 70 atsaką. 81 iš 207 pacientų 10 metų tęsė gydymą po 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę. Tarp jų, 64 (79,0 %) pacientai turėjo ACR 20 atsaką, 56 pacientai (69,1 %) turėjo ACR 50 atsaką, o 43 pacientai (53,1 %) turėjo ACR 70 atsaką.

IV RA tyrimo metu pacientų, vartojusių adalimumabą kartu su standartiniu gydymu, ACR 20 atsakas buvo statistiškai reikšmingai geresnis nei pacientų, vartojusių placebo su standartiniu gydymu (p < 0,001).

I–IV RA tyrimų metu adalimumabu gydytiems pacientams nustatytas statistiškai reikšmingas ACR 20 ir 50 atsakas, palyginti su placebo, vertinimą atliekant praėjus vienai-dviem savaitėms nuo gydymo pradžios.

V RA tyrimo su ankstyvu reumatoidiniu artritu sergančiais anksčiau metotreksatu negydytais pacientais metu, 52-ąją savaitę nustatyta, kad gydant adalimumabu kartu su metotreksatu greičiau pasireiškė ir buvo reikšmingai stipresnis ACR atsakas, nei vartojant vien metotreksatą ir vien adalimumabą, ir atsakas išliko iki 104-osios savaitės (žr. 8 lentelę).

8 lentelė. ACR atsakas V RA tyrime (pacientų dalis procentais)

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

^a p vertė iš porinio metotreksato monoterapijos palyginimo su gydymu adalimumabo / metotreksato deriniu atliekant *Mann-Whitney U* testą.

^b p vertė iš porinio adalimumabo monoterapijos palyginimo su gydymu adalimumabo / metotreksato deriniu atliekant *Mann-Whitney U* testą.

^c p vertė iš porinio adalimumabo monoterapijos palyginimo su metotreksato monoterapija atliekant *Mann-Whitney U* testą.

Atvirojoje tęstinėje V RA tyrimo fazėje ACR atsako dažnis išliko, stebint iki 10 metų. Iš 542 pacientų, kurie atsitiktinių imčių būdu paskirti vartoti 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę, 170 pacientų tęsė 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę vartojimą 10 metų. Iš jų 154 pacientams (90,6 %) buvo ACR 20 atsakas; 127 pacientams (74,7 %) – ACR 50 atsakas, o 102 pacientams (60,0 %) – ACR 70 atsakas.

52-ąją savaitę 42,9 % pacientų, gavusių kombinuotą gydymą adalimumabu / metotreksatu, pasiekė klinikinę remisiją (DAS 28 (CRB) < 2,6), palyginti su 20,6 % pacientų, kuriems taikyta metotreksato monoterapija, ir 23,4 % pacientų, kuriems taikyta adalimumabo monoterapija. Kombinuotasis gydymas adalimumabu / metotreksatu buvo kliniškai ir statistiškai pranašesnis už gydymą metotreksato ($p < 0,001$) ir adalimumabo ($p < 0,001$) monoterapija, pasiekiant nedidelio aktyvumo ligos būklę su tais pacientais, kuriems neseniai diagnozuotas vidutinio sunkumo arba sunkus reumatoidinis artritas. Šis atsakas dviejose monoterapijos grupėse buvo panašus ($p = 0,447$). Iš 342 tiriamųjų, iš pradžių atsitiktinių imčių būdu paskirtų į adalimumabo monoterapijos arba adalimumabo / metotreksato derinio grupes ir perėjusių į atvirojo tyrimo tęstinę fazę, 171 tiriamasis užbaigė 10 metų gydymą adalimumabu. Pranešta, kad 109 tiriamiesiems (63,7 %) 10-aisiais metais buvo išlikusi remisija.

Rentgenologinis atsakas

III RA tyrimo metu, kur adalimumabu gydyti pacientai reumatoidiniu artritu sirgo vidutiniškai apie 11 metų, rentgenologiškai buvo nustatyti struktūriniai sąnarių pažeidimai ir išreikšti kaip pokytis modifikuotame bendrajame *Sharp* indekse (BSI) ir jo komponentuose, erozijos indekse ir sąnarinio tarpo susiaurėjimo indekse. Adalimumabu / metotreksatu gydomiems pacientams 6-ąjį ir 12-ąjį mėnesiais stebėtas reikšmingai mažesnis rentgenologinių požymių progresavimas, nei vien metotreksatu gydomiems pacientams (žr. 9 lentelę).

Atvirajame išplėstiniame III RA tyrime struktūros pažaidos progresavimo rodiklių sumažėjimas šio pogrupio pacientams išliko 8 ir 10 metų. Po 8 metų 81 pacientui iš 207, nuo pradžių gydytų 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę, atlikti radiologiniai tyrimai. 48 pacientams iš jų nenustatyta struktūros pažaidos progresavimo, apibūdinamo kaip 0,5 ar mažesnis modifikuoto BSI pokytis, palyginti su pradiniu vertinimu. Po 10 metų 79 pacientui iš 207, nuo pradžių gydytų po 40 mg adalimumabo kas

antrą savaitę, atlikti radiologiniai tyrimai. 40 pacientams iš jų nenustatyta struktūros pažaidos progresavimo, apibūdinamo kaip 0,5 ar mažesnis modifikuoto BSI pokytis, palyginti su pradiniu vertinimu.

9 lentelė. RA tyrimo III metu gauti rentgenologinių rodiklių pokyčiai per 12 mėnesių

	Placebas / MTX ^a	Adalimumabas / MTX 40 mg kas antrą savaitę	Placebas / MTX ir adalimumabas / MTX (95 % pasikliautinis intervalas ^b)	p vertė
Bendras <i>Sharp</i> indeksas	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	<0,001 ^c
Erozijų indeksas	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	<0,001
STS ^d indeksas	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^a metotreksatas

^b 95 % pasikliautiniai intervalai, taikomi pokyčių rodiklių skirtumams tarp metotreksato ir adalimumabo.

^c Remiantis analize

^d Sąnarinio tarpo susiaurėjimas

V RA tyrime rentgenologiškai įvertinti struktūriniai sąnarių pažeidimai ir išraiška pateikta, kaip pokytis modifikuotame bendrajame *Sharp* indekse (žr. 10 lentelę).

10 lentelė. RA tyrime V rentgenologinio rodiklio pokyčio vidurkis vertinant 52-ąją savaitę

	MTX n = 257 (95 % pasikliautinis intervalas)	Adalimumabas n = 274 (95 % pasikliautinis intervalas)	Adalimumabas / MTX n = 268 (95 % pasikliautinis intervalas)	p vertė ^a	p vertė ^b	p vertė ^c
Bendras <i>Sharp</i> indeksas	5,7 (4,2–7,3)	3,0 (1,7–4,3)	1,3 (0,5–2,1)	<0,001	0,0020	<0,001
Erozijų indeksas	3,7 (2,7–4,7)	1,7 (1,0–2,4)	0,8 (0,4–1,2)	<0,001	0,0082	<0,001
STS indeksas	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 vertė iš porinio metotreksato monoterapijos palyginimo su gydymu adalimumabo / metotreksato deriniu atliekant Mann-Whitney U testą.

^b p vertė iš porinio adalimumabo monoterapijos palyginimo su gydymu adalimumabo / metotreksato deriniu atliekant Mann-Whitney U testą.

^c p vertė iš porinio adalimumabo monoterapijos palyginimo su metotreksato monoterapija atliekant Mann-Whitney U testą.

Po 52 ir 104 gydymo savaičių, pacientų, kurių liga neprogresavo (pasikeitimas nuo pradinės reikšmės pagal modifikuotą Bendrąjį *Sharp* indeksą ≤0,5), procentinė dalis buvo reikšmingai didesnė skiriant adalimumabo / metotreksato derinį (atitinkamai 63,8 % ir 61,2 %), palyginti su metotreksato monoterapija (atitinkamai 37,4 % ir 33,5 %, p < 0,001) ir adalimumabo monoterapija (atitinkamai 50,7 %, p < 0,002 ir 44,5 %, p < 0,001).

V RA tyrimo atvirojoje tęstinėje fazėje pasikeitimas 10 metais nuo pradinės reikšmės pagal modifikuotą Bendrąjį *Sharp* indeksą buvo 10,8; 9,2 ir 3,9 pacientams, iš pradžių atsitiktinių imčių būdu paskirtiems atitinkamai į metotreksato monoterapijos, adalimumabo monoterapijos ir adalimumabo / metotreksato derinio grupes. Atitinkamos pacientų, kuriems atliekant radiografinius tyrimus nenustatytas progresavimas, proporcijos buvo 31,3 %, 23,7 % ir 36,7 %.

Gyvenimo kokybė ir fizinė funkcija

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė ir fizinė funkcija vertinta pagal Sveikatos vertinimo klausimyno (angl. *Health Assessment Questionnaire*, HAQ) neįgalumo indeksą keturių originalių tinkamai atliktų ir gerai kontroliuojamų tyrimų metu. Tai buvo iš anksto nustatytas pagrindinis 52 savaitių III RA tyrimo tikslas. Vartojant visas adalimumabo dozes visais dozavimo režimais, šių keturių tyrimų metu statistiškai reikšmingai daugiau pagerėjo HAQ neįgalumo indeksas nuo pradinio vertinimo iki 6-ojo mėnesio, palyginti su placebo, o III RA tyrimo metu tai stebėta 52-ąją savaitę. Keturių tyrimų metu visų adalimumabo dozių visais dozavimo režimais sveikatos klausimyno trumposios formos (SF-36) rezultatai patvirtino šiuos duomenis, gauti statistiškai reikšmingi fizinio pajėgumo įvertinimo (angl. *physical component summary*, PCS) rezultatai bei statistiškai reikšmingi skausmo ir gyvybingumo skalių įvertinimo rezultatai, vartojant 40 mg dozę kas antrą savaitę. Statistiškai reikšmingas nuovargio sumažėjimas, nustatytas pagal funkcinio lėtinių ligų gydymo vertinimo (angl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*, FACIT) klausimyno balus, pastebėtas visų trijų (I, III, IV RA) tyrimų, per kuriuos jis buvo vertinamas, metu.

III RA tyrimo metu daugumai pacientų, kurių fizinė būklė pagerėjo ir kurie tęsė gydymą, pagerėjimas išliko iki atvirosio gydymo 520-osios savaitės (120 mėnesių). Gyvenimo kokybės pagerėjimas vertintas iki 156-osios savaitės (36 mėnesių) ir nustatyta, kad pagerėjimas per tą laikotarpį išliko.

V RA tyrime HAQ neįgalumo indeksas ir SF-36 fizinis komponentas labiau pagerėjo ($p < 0,001$) taikant gydymą adalimumabo / metotreksato deriniu, palyginti su metotreksato monoterapija ir adalimumabo monoterapija vertinant 52-ąją savaitę ir pagerėjimas išliko iki 104-osios savaitės. Iš 250 asmenų, kurie užbaigė atvirąjį tęstinį tyrimą, fizinės būklės pagerėjimas išliko 10 metų gydymo laikotarpiu.

Plokštelinė psoriazė suaugusiems

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas tirti atsitiktinių imčių, dvigubai koduotu tyrimu su suaugusiais pacientais, sergančiais lėtine plokšteline psoriaze (kai liga apėmusi ≥ 10 % KPP ir PPSI ≥ 12 arba ≥ 10), kuriems buvo numatoma skirti sisteminį gydymą arba fototerapiją. 73 % pacientų, dalyvavusių I ir II psoriazės tyrimuose, prieš tai taikytas sisteminis gydymas arba fototerapija. Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas taip pat tirti atsitiktinių imčių, dvigubai koduotu tyrimu (III psoriazės tyrimu), kuriame dalyvavo suaugę pacientai, sergantys vidutinio sunkumo arba sunkia lėtine plokšteline psoriaze, kartu esant plaštakų ir (arba) pėdų psoriazei, kuriems tinka sisteminis gydymas.

I psoriazės tyrimo (REVEAL) metu per tris gydymo periodus vertinti 1 212 pacientų. A laikotarpiu pacientams skirtas placebo arba pradinė 80 mg adalimumabo dozė, po kurios praėjus savaitei, buvo skiriama po 40 mg preparato kas antrą savaitę. Po 16 gydymo savaitių pacientai, kuriems nustatytas ne mažiau kaip PPSI 75 atsakas (PPSI rodiklis turėjo būti ne mažiau kaip 75 % geresnis nei per pradinį vertinimą), pateko į B etapą ir atvirosios fazės metu vartojo po 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę. Pacientai, kurių atsakas 33-ąją savaitę išliko $\geq$ PPSI 75 ir kurie A etapu atsitiktinių imčių būdu iš pradžių paskirti į gydymo aktyviu preparatu grupę, pateko į C etapą ir atsitiktinių imčių būdu paskirti dar 19 savaitių vartoti 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę arba placebo. Visose gydymo grupėse vidutinis pradinio vertinimo PPSI rodiklis buvo 18,9, o pradinis PGA skalės rodiklis svyravo nuo „vidutinio“ (53 % įtrauktų tiriamųjų) iki „sunkaus“ (41 %) arba „labai sunkaus“ (6 %).

II psoriazės tyrime (CHAMPION) buvo palygintas adalimumabo veiksmingumas ir saugumas su metotreksatu (MTX) ir placebo vertinant 271 pacientą. Pacientai gavo placebo, pradinę 7,5 mg MTX dozę, kuri iki 12-osios savaitės didinta iki maksimalios 25 mg dozės; arba pacientai gavo pradinę 80 mg adalimumabo dozę, o paskui – 40 mg kas antrą savaitę (pradedant praėjus vienai savaitei po pradinės dozės), gydymą tęsiant 16 savaitių. Gydymo adalimumabu palyginimo su gydymu MTX, vartojant ilgiau kaip 16 savaitių, duomenų nėra. MTX vartojusiems pacientams, kuriems 8-ąją ir (arba) 12-ąją savaitę nustatytas atsakas $\geq$ PPSI 50, dozė daugiau nedidinta. Visose gydymo grupėse

vidutinis pradinio vertinimo PPSI rodiklis buvo 19,7, o pradinio vertinimo PGA rodiklio reikšmės svyravo nuo „lengvų“ (<1 %) iki vidutinių (48 %), sunkių (46 %) ir iki „labai sunkių“ (6 %).

Pacientai, dalyvavę visuose 2-osios ir 3-iosios fazės psoriazės tyrimuose, galėjo būti įtraukti į atvirąjį tęstinį tyrimą, kur adalimumabas vartotas dar bent 108 papildomas savaites.

I ir II psoriazės tyrimuose pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kurie 16-ąją savaitę pasiekė PPSI 75 atsaką, lyginant su pradine reikšme, dalis (žr. 11 ir 12 lenteles).

11 lentelė. I psoriazės tyrimas (REVEAL). Veiksmingumo rezultatai 16-ąją savaitę

	Placebas N = 398 n (%)	40 mg adalimumabo kas antrą savaitę N = 814 n (%)
≥PPSI 75 ^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PPSI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: švaru / minimaliai pažeista	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a Pacientų, kuriems nustatytas PPSI 75 atsakas, procentinė dalis, apskaičiuota pagal dažnį centre

^b $p < 0,001$; palyginant adalimumabą su placebo

12 lentelė. II psoriazės tyrimas (CHAMPION). Veiksmingumo rezultatai 16-ąją savaitę

	Placebas N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	40 mg adalimumabo kas antrą savaitę N = 108 n (%)
≥PPSI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a,b}
PPSI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c,d}
PGA: švaru / minimaliai pažeista	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a,b}

^a $p < 0,001$; adalimumabą palyginant su placebo

^b $p < 0,001$; adalimumabą palyginant su metotreksatu

^c $p < 0,01$; adalimumabą palyginant su placebo

^d $p < 0,05$; adalimumabą palyginant su metotreksatu

I psoriazės tyrimo metu 28 % pacientų, pasiekusių atsaką PPSI 75, ir kurie dar kartą pakliuvo į placebo grupę 33 savaitę, stebėtas „tinkamo atsako netekimas“ (PPSI rodiklis po 33-iosios savaitės ir po ar iki 52 savaitės, rodė, kad buvo gautas <PPSI 50 atsakas, palyginti su pradiniu vertinimu, kaip 6 taškų PPSI rodiklio padidėjimas, palyginti su 33-iaja savaitę), palyginti su 5 % tokių pacientų grupėje, toliau gydytoje adalimumabu ($p < 0,001$). 38 % (25 iš 66) ir 55 % (36 iš 66) pacientų, kuriems nustatytas tinkamo atsako praradimas juos iš naujo atsitiktinių imčių būdu paskyrus vartoti placebo, ir kurie paskui įtraukti į atvirą pratęsimo tyrimą, atitinkamai po 12 ir po 24 pakartotinio gydymo savaitių vėl nustatytas PPSI 75 atsakas.

Iš viso 233 pacientai, kuriems nustatytas PPSI 75 atsakas 16-ąją savaitę ir 33-iają savaitę, toliau gydyti adalimumabu 52 savaites I psoriazės tyrimo metu ir tęsė adalimumabo vartojimą atvirajame tęsiniame tyrime. Šiems pacientams po papildomo 108 savaitių atvirojo gydymo (iš viso 160 savaitių) atsako įvertinimą pagal PASI 75 ir PGA, kai būklė įvertinta kaip „švaru / minimaliai pažeista“, dažnis buvo atitinkamai 74,7 % ir 59,0 %. Išanalizavus pacientus, kurie iš tyrimo pasitraukė dėl nepageidaujamų reiškinių ar nepakankamo gydymo veiksmingumo arba kuriems reikėjo didinti vaisto dozę (šiems pacientams gydymas buvo vertinamas kaip neveiksmingas), PPSI 75 ir „švaru / minimaliai pažeista“ PGA atsakas po 108 papildomų atvirojo tęstinio gydymo savaitių (iš viso 160 savaitių) nustatyta atitinkamai 69,6 % ir 55,7 % tokių pacientų.

Iš viso 347 pacientai, kuriems nustatytas stabilus atsakas, dalyvavo gydymo nutraukimo ir kartotinio gydymo vertinime atvirojo tęstinio tyrimo metu. Nutraukus gydymą psoriazės simptomai ilgainiui grįžo, o laikotarpio iki ligos paūmėjimo (sumažėjo PGA iki vidutinio ar dar blogesnio) mediana buvo maždaug 5 mėnesiai. Gydymo nutraukimo laikotarpiu nė vienam iš šių pacientų nepasireiškė staigus ligos paūmėjimas. Iš viso 76,5 % (218 iš 285) pacientų, kuriems atnaujintas gydymas, po 16 savaičių atnaujinto gydymo pasireiškė atsakas, pagal PGA įvertintas kaip „švaru / minimaliai pažeista“, nepriklausomai nuo to, ar jiems buvo atsinaujinusi liga nutraukus gydymą (69,1 % [123 iš 178] ir 88,8 % [95 iš 107] pacientų, kuriems atitinkamai paūmėjo ir nepaūmėjo liga gydymo nutraukimo periodu). Kartotinio gydymo metu saugumo duomenys buvo panašūs kaip iki nutraukimo.

16-ąją savaitę nustatytas reikšmingas pradinių rodiklių pagerėjimas pagal DLQI (angl. *Dermatology Life Quality Index*), palyginti su placebo gavusiųjų grupėmis (I ir II tyrimai) ir su MTX vartojusiųjų grupe (II tyrimas). I tyrimo SF-36 skalės fizinio ir protinio komponentų suminių rodiklių pagerėjimas taip pat buvo reikšmingas, palyginti su placebo.

Atvirajame pratęsimo tyrime iš pacientų, kuriems dėl mažesnio nei 50 % PPSI atsako dozė padidinta nuo 40 mg kas antrą savaitę iki 40 mg kiekvieną savaitę, atitinkamai 12-ąją ir 24-ąją savaitę PPSI 75 atsakas buvo pasiektas 26,4 % (92 iš 349) ir 37,8 % (132 iš 349) pacientų.

III psoriazės tyrimu (REACH) adalimumabo veiksmingumas ir saugumas lygintas su placebo tiriant 72 pacientus, sergančius vidutinio sunkumo arba sunkia lėtinę plokštelinę psoriazę ir plaštakų bei (arba) pėdų psoriazę. Pacientams 16 savaičių skirta pradinė 80 mg adalimumabo dozė, o paskui – 40 mg kas antrą savaitę (pradedant po vienos savaitės po pradinės dozės) arba placebo. 16-ąją savaitę pagal PGA skalę „švarias“ arba „beveik švarias“ plaštakas ir (arba) pėdas turėjo statistiškai reikšmingai daugiau pacientų, gydytų adalimumabu, palyginti su placebo vartojusiais pacientais (atitinkamai 30,6 % ir 4,3 % [$p = 0,014$]).

IV psoriazės tyrimu adalimumabo veiksmingumas ir saugumas buvo lyginamas su placebo tiriant 217 suaugusių pacientų, sergančių vidutinio sunkumo arba sunkia nagų psoriaze. Pacientai, gavę pradinę 80 mg adalimumabo dozę, paskui 26 savaites vartojo 40 mg kas antrą savaitę (pradedant praėjus vienai savaitei po pradinės dozės) arba placebo ir toliau 26 savaites vykdyta atviroji gydymo adalimumabu fazė. Nagų psoriazė vertinta pagal modifikuotąjį nagų psoriazės sunkumo indeksą (angl. *Modified Nail Psoriasis Severity Index*, mNAPSI), gydytojo bendrąjį pirštų nagų psoriazės vertinimą (angl. *Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis*, PGA-F) ir nagų psoriazės sunkumo indeksą (angl. *Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI) (žr. 13 lentelę). Nagų psoriazės gydymas adalimumabu buvo naudingas pacientams, kuriems buvo pažeisti skirtingo dydžio odos plotai ($KPP \geq 10\%$ (60 % pacientų), $KPP < 10\%$ ir $\geq 5\%$ (40 % pacientų)).

13 lentelė. IV psoriazės tyrimo veiksmingumo rezultatai 16-ąją, 26-ąją ir 52-ąją savaitę

Vertinamoji baigtis	16-oji savaitė Kontroliuojama placebo		26-oji savaitė Kontroliuojama placebo		52-oji savaitė Atviroji fazė
	Placebas N = 108	Adalimumabas 40 mg kas antrą savaitę N = 109	Placebas N = 108	Adalimumabas 40 mg kas antrą savaitę N = 109	Adalimumabas 40 mg kas antrą savaitę N = 80
≥mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F švaru/ minimaliai pažeista ir pagerėjimas ≥2 laipsniais (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Bendrojo pirštų nagų NAPSI pokytis procentais (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a p < 0,001; adalimumabą lyginant su placebo

Adalimumabu gydytiems pacientams 26-ąją savaitę nustatytas statistiškai reikšmingas DLQI pagerėjimas, palyginti su placebo.

Krono liga suaugusiems

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas vertinti su daugiau kaip 1 500 pacientų, sergančių vidutinio sunkumo ar sunkia aktyvia Krono liga (Krono ligos aktyvumo indeksas [angl. *Crohn's Disease Activity Index*, CDAI] ≥220 ir ≤450), dalyvavusių atsitiktinių imčių, dvigubai koduotuose, placebo kontroliuojamuose tyrimuose. Leista kartu vartoti pastovias aminosalicilatų, kortikosteroidų ir (arba) imunitetą moduluojančių preparatų dozes ir 80 % pacientų toliau vartojo bent vieną iš šių vaistų.

Klinikinės remisijos pasiekimas (kai CDAI < 150) vertintas dviem tyrimais: KL I tyrimu (CLASSIC I) ir KL II tyrimu (GAIN). KL I tyrime 299 TNF antagonistais anksčiau negydyti pacientai atsitiktinių imčių būdu suskirstyti į keturias gydymo grupes: placebo, skirtą 0-inę savaitę ir 2-ąją savaitę; adalimumabo, 160 mg skirtą 0-inę savaitę ir 80 mg – 2-ąją savaitę; 80 mg – 0-inę savaitę ir 40 mg – 2-ąją savaitę bei 40 mg – 0-inę savaitę ir 20 mg – 2-ąją savaitę. KL II tyrime 325 pacientai, kurie nustojo reaguoti į gydymą infliksimabu arba jo netoleravo, atsitiktinių imčių būdu suskirstyti į grupes, kuriose vartojo 160 mg adalimumabo 0-inę savaitę ir 80 mg – 2-ąją savaitę arba placebo 0-inę savaitę ir 2-ąją savaitę. Pacientai, iš pat pradžių nereagavę į gydymą, į tyrimą nebuvo įtraukti ir todėl toliau nevertinti.

Klinikinės remisijos išlaikymas vertintas KL III (CHARM) tyrimu. Atvirajame KL III tyrime 854 pacientai vartojo 80 mg 0-inę savaitę ir 40 mg 2-ąją savaitę. 4-ąją savaitę pacientai atsitiktinių imčių būdu suskirstyti į grupes, kuriose vartojo 40 mg kas antrą savaitę, 40 mg kas savaitę arba placebo visą 56 savaičių tyrimo laikotarpį. Pacientų, kuriems nustatytas klinikinis atsakas (CDAI sumažėjo ≥70), duomenys 4-ąją savaitę atskirti ir išanalizuoti atskirai nuo pacientų, kuriems 4-ąją savaitę nebuvo gautas klinikinis atsakas, duomenų. Palaipsniui mažinti kortikosteroidų dozę leista po 8-osios savaitės.

KL I ir KL II tyrimuose gautas remisijos pasiekimo ir gauto atsako dažnis pateiktas 14 lentelėje.

14 lentelė. Klinikinės remisijos pasiekimas ir atsakas (pacientų dalis procentais)

	KL I tyrimas: infliksimabo anksčiau nevartoję pacientai			KL II tyrimas: infliksimabą anksčiau vartoję pacientai	
	Placebas N = 74	Adalimumabas 80/40 mg N = 75	Adalimumabas 160/80 mg N = 76	Placebas N = 166	Adalimumabas 160/80 mg N = 159
4-oji savaitė					
Klinikinė remisija	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinikinis atsakas (KA-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Visos p vertės gautos lyginant adalimumabo grupės duomenis su placebo grupės duomenimis

* p < 0,001

** p < 0,01

Iki 8-osios savaitės panašus remisijos dažnis stebėtas vartojant 160/80 mg ir 80/40 mg pradinę dozę, o nepageidaujami reiškiniai buvo dažnesni 160/80 mg grupėje.

KL III tyrimo 4-ąją savaitę 58 % (499 iš 854) pacientų nustatytas klinikinis atsakas ir jų duomenys vertinti pirminės analizės metu. 48 % iš jų, kuriems nustatytas klinikinis atsakas 4-ąją savaitę, anksčiau buvo vartoję kitų TNF - antagonistų. Remisijos palaikymo ir atsako dažnis pateikti 15 lentelėje. Klinikinės remisijos rezultatai išliko santykinai pastovūs, nepriklausomai nuo to, ar anksčiau vartota TNF - antagonistų.

56-ąją savaitę su liga susijusių hospitalizacijų ir chirurginių intervencijų skaičius statistiškai reikšmingai mažesnis buvo adalimumabo grupėje, palyginti su placebo grupe.

15 lentelė. Klinikinės remisijos ir atsako palaikymas (pacientų dalis procentais)

	Placebas	40 mg adalimumabo kas antrą savaitę	40 mg adalimumabo kiekvieną savaitę
26-oji savaitė	N = 170	N = 172	N = 157
Klinikinė remisija	17 %	40 %*	47 %*
Klinikinis atsakas (KA-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pacientai, kuriems remisija nevartoję steroidų išliko ≥ 90 parų ^a	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
56-oji savaitė	N = 170	N = 172	N = 157
Klinikinė remisija	12 %	36 %*	41 %*
Klinikinis atsakas (KA-100)	17 %	41 %*	48 %*
Pacientai, kuriems remisija nevartoję steroidų išliko ≥ 90 parų ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* p < 0,001; lyginant adalimumabo grupės duomenis su placebo grupės duomenimis

** p < 0,02; lyginant adalimumabo grupės duomenis su placebo grupės duomenimis

^a Vartoję kortikosteroidus tyrimo pradžioje

Iš pacientų, kuriems nenustatyta atsako 4-ąją savaitę, 43 % palaikomajam gydymui adalimumabą vartojančių pacientų atsakas pasireiškė iki 12-osios savaitės, palyginti su 30 % palaikomajam gydymui placebo vartojusių pacientų. Šie rezultatai rodo, kad kai kuriems pacientams, kuriems atsako nenustatyta iki 4-osios savaitės, gali būti naudinga tęsti palaikomąjį gydymą iki 12-osios savaitės. Gydymą tęsiant ilgiau kaip 12 savaičių, atsako dažnis reikšmingai didesnis nebuvo (žr. 4.2 skyrių).

117 iš 276 pacientų iš KL I tyrimo ir 272 iš 777 pacientų iš KL II ir III tyrimų buvo stebimi bent 3 metus atvirojo gydymo adalimumabu metu. Atitinkamai 88 ir 189 pacientams išliko klinikinė remisija. Klinikinis atsakas (KA-100) išliko atitinkamai 102 ir 233 pacientams.

Gyvenimo kokybė

KL I ir KL II tyrimų metu 4-ąją savaitę statistiškai reikšmingai pagerėjo ligai specifinio uždegiminės žarnyno ligos klausimyno (angl. *Inflammatory bowel disease questionnaire*, IBDQ) bendrasis balas atsitiktinių imčių būdu paskirtų gauti 80/40 mg ir 160/80 mg adalimumabo vartojusių pacientų grupėje, palyginti su placebo grupe, taip pat toks pagerėjimas nustatytas adalimumabą vartojusių grupėje 26-ąją ir 56-ąją KL III tyrimo savaites, palyginti su placebo grupe.

Uveitas suaugusiems

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas suaugusiems pacientams, sergantiems neinfekciniu viduriniu uveitu, užpakaliniu uveitu ir panuveitu, neįskaitant pacientų, sergančių izoliuotu priekiniu uveitu, vertintas dviejų atsitiktinių imčių, dvigubai koduotų, placebo kontroliuojamų tyrimų (UV I ir II) metu. Pacientams skirtas placebo arba pradinė 80 mg adalimumabo dozė, po kurios vartota 40 mg kas antrą savaitę, tokį gydymą pradedant praėjus vienai savaičiai po pradinės dozės. Kartu leista vartoti pastovias vieno nebiologinio imunosupresanto dozes.

UV I tyrimo metu vertinti 217 pacientų, sergančių aktyviu uveitu nepaisant gydymo kortikosteroidais (nuo 10 iki 60 mg per parą prednizono per burną). Visi pacientai tyrimo pradžioje gavo standartinę 2 savaitių 60 mg per parą prednizono dozę, o vėliau dozė mažinta pagal privalomą grafiką, pagal kurį kortikosteroidų vartojimas visai nutrauktas iki 15 savaitės.

UV II tyrimo metu vertinti 226 pacientai, sergantys neaktyviu uveitu, kuriems tyrimo pradžioje nuolat reikėjo vartoti kortikosteroidų (nuo 10 iki 60 mg per parą prednizono per burną) ligai kontroliuoti. Vėliau pacientai pagal privalomą grafiką mažino dozę ir iki 19-osios savaitės kortikosteroidų vartojimą visai nutraukė.

Pagrindinė vertinamoji abiejų tyrimų baigtis buvo laikas iki gydymo nesėkmės. Gydymo nesėkmė apibrėžta kaip daugiakomponentė pasekmė, susidedanti iš uždegiminių gyslainės ir tinklainės ir (arba) uždegiminių tinklainės kraujagyslių pažeidimų, priekinės kameros (PK) ląstelių laipsnio, stiklakūnio drumsčio (SD) laipsnio ir geriausio koreguoto regos aštrumo (GKRA).

UV I ir UV II tyrimus baigę pacientai laikyti tinkamais būti įtraukti į nekontroliuojamą ilgalaikį tęstinį tyrimą, kurio pradžioje numatyta trukmė buvo 78 savaitės. Pacientams buvo leista toliau vartoti tiriamąjį vaistinį preparatą po 78-osios savaitės, kol jie galėjo gauti adalimumabo.

Klinikinis atsakas

Abiejų tyrimų rezultatai parodė statistiškai reikšmingą gydymo nesėkmės rizikos sumažėjimą pacientams, gydomiems adalimumabu, palyginti su pacientais, gaunančiais placebo (žr. 16 lentelę). Abu tyrimai parodė ankstyvą ir ilgalaikį adalimumabo poveikį, palyginti su placebo, vertinant gydymo nesėkmės dažnį (žr. 1 pav.).

16 lentelė. Laikas iki gydymo nesėkmės UV I ir UV II tyrimuose

Analizė	N	Nesėkmė	Laiko iki	RS^a	PI 95 %	P vertė^b
Gydymas		N (%)	nesėkmės		RS^a	
			mediana			
			(mėnesiais)			
Laikas iki gydymo nesėkmės 6-ąją savaitę arba po 6 savaitės UV I tyrimo						
Pirminė analizė (ITT)						
Placebas	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--

Adalimumabas	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	<0,001
Laikas iki gydymo nesėkmės 2-ąją savaitę arba po 2 savaitės UV II tyrime						
Pirminė analizė (ITT)						
Placebas	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumabas	115	45 (39,1)	NA ^c	0,57	0,39; 0,84	0,004

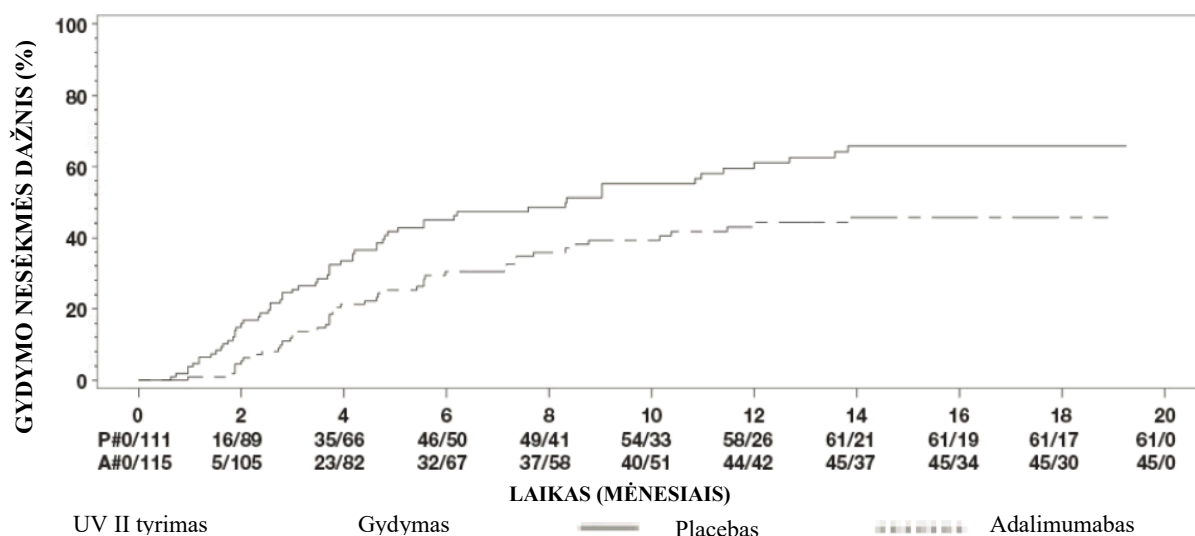
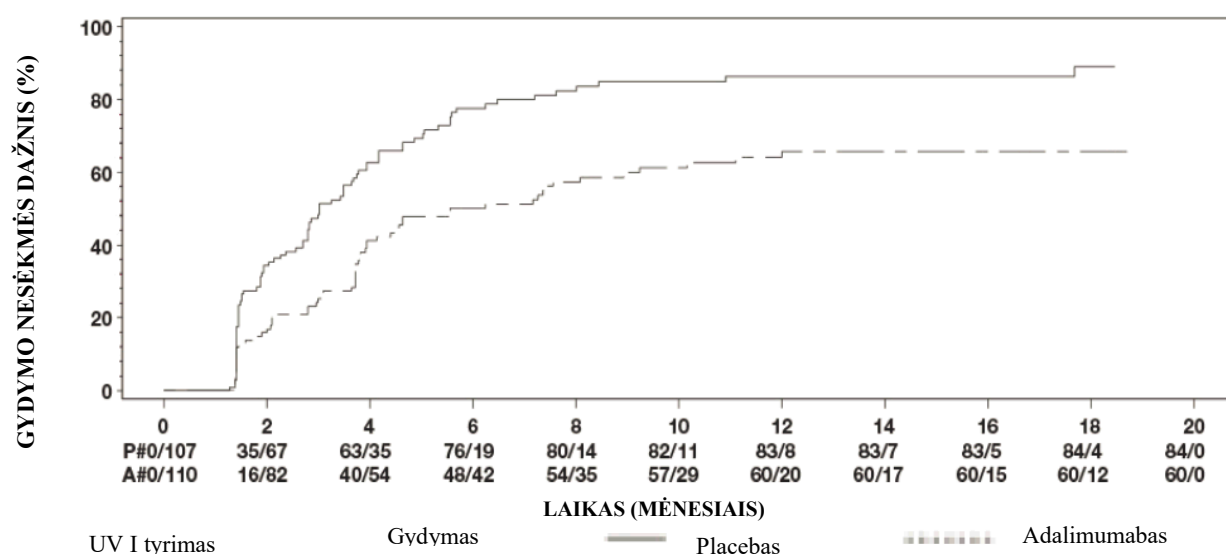
Pastaba. Gydymo nesėkmė 6-ąją savaitę arba po jos (UV I tyrimo metu) arba 2-ąją savaitę arba po jos (UV II tyrimo metu) buvo įskaičiuojama kaip įvykis. Dalyvavimo nutraukimas dėl priešasčių, kitų nei gydymo nesėkmė, vertintas dalyvavimo nutraukimo metu.

^a Rizikos santykis (RS) adalimumabą plg. su placebo, kai rizika proporcingai mažėja kaip faktorių imant gydymą.

^b Dvipusio *P* vertė pagal *log rank* testą.

^c NA = neapskaičiuojama. Mažiau nei pusei rizikos grupės tiriamųjų nustatytas įvykis.

1 pav. Kaplan-Mejer kreivės, apibendrinančios laiką iki gydymo nesėkmės 6-ąją savaitę arba vėliau (UV I tyrimo metu) arba 2-ąją savaitę arba vėliau (UV II tyrimo metu)



Pastaba. P# = placebo (reiškinių skaičius / riziką turinčių reiškinį skaičius); A# = adalimumabas (reiškinių skaičius / riziką turinčių reiškinį skaičius).

UV I tyrimo metu statistškai reikšmingi skirtumai, rodantys adalimumabo pranašumą palyginti su placebo, stebėti vertinant kiekvieną gydymo nesėkmės komponentą. UV II tyrimo metu stebėti

statistiškai reikšmingi tik regos aštrumo skirtumai, bet ir kitų komponentų skaitinės vertės rodė adalimumabo pranašumą.

60 iš 424 tiriamųjų, dalyvavusių ilgalaikiuose nekontroliuojamuose tęstiniuose tyrimuose UV I ir UV II, pripažinti netinkamais dalyvauti tyrime (pvz., dėl nukrypimų arba dėl antrinių diabetinės retinopatijos komplikacijų, dėl kataraktos operacijos ar vitrektomijos), todėl jie nebuvo įtraukti į pagrindinę veiksmingumo analizę. Iš 364 likusių pacientų, 269, kurių duomenis buvo galima vertinti (74 %), pasiekė 78-ąją atvirojo gydymo adalimumabu savaitę. Remiantis stebėjimo duomenimis, 216 (80,3 %) pacientų, kartu vartojančių $\leq 7,5$ mg steroidų dozę per parą, bei 178 (66,2 %) steroidų nevartojantiems pacientams, ligos apraiškų nebuvo (nebuvo aktyvių uždegiminių pažeidimų, PK ląstelių laipsnis $\leq 0,5+$, SD laipsnis $\leq 0,5+$). 88,6 % akių 78-ąją savaitę GKRA pagerėjo arba išliko toks pat (<5 raidžių pablogėjimas). Po 78-osios savaitės gauti duomenys bendrai atitiko šiuos rezultatus, tačiau įtrauktų tiriamųjų skaičius po šio laiko sumažėjo. Bendrai iš pacientų, kurie pasitraukė iš tyrimo, 18 % dalyvavimą tyrime nutraukė dėl nepageidaujamų reiškinių, o 8 % – dėl nepakankamo atsako į gydymą adalimumabu.

Gyvenimo kokybė

Abiejuose klinikiniuose tyrimuose pagal NEI VFQ-25 vertintos su regos funkcionavimu susijusios pasekmės, apie kurias pranešė pacientai. Adalimumabas skaitine verte buvo pranašesnis vertinant daugumą subskalių, pagal kurias UV I tyrimo metu nustatyti statistiškai reikšmingi bendro regėjimo, akių skausmo, artimojo regėjimo, psichikos sveikatos ir bendrojo įvertinimo vidutiniai skirtumai bei bendro regėjimo ir psichikos sveikatos vidutiniai skirtumai UV II tyrimo metu. Su regėjimu susijęs poveikis skaitine prasme nebuvo pranašesnis vartojant adalimumabą, palyginti su placebo, vertinant spalvinį regėjimą UV I tyrimo metu ir vertinant spalvinį regėjimą, periferinį ir artimąjį regėjimą UV II tyrimo metu.

Imunogeniškumas

Gydant adalimumabu gali išsivystyti antikūnų prieš adalimumabą. Antikūnų prieš adalimumabą susidarymas susijęs su padidėjusiu klirensu ir sumažėjusiu adalimumabo veiksmingumu. Akivaizdžios koreliacijos tarp antikūnų prieš adalimumabą buvimo ir nepageidaujamų reiškinių atsiradimo nėra.

Vaikų populiacija

Jaunatvinis idiopatinis artritas (JIA)

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas (JIpA)

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas vaikams, sergantiems aktyviu jaunatviniu poliartritu ar jaunatviniu idiopatininiu poliartritu, kuriam būdinga įvairių tipų pradžia (dažniausiai būna poliartritas su teigiamu arba neigiamu reumatoidiniu faktoriumi ir besitęsiantis oligoartritas), buvo įvertintas dviejuose klinikiniuose tyrimuose (JIpA I ir JIpA II).

JIpA I

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo tirtas daugiacentrio atsitiktinių imčių dvigubai koduoto paralelinių grupių tyrimo metu, kuriame dalyvavo 171 vaikas (4–17 metų amžiaus), sergantis jaunatviniu idiopatininiu poliartritu. Atviros pradinės tyrimo fazės metu pacientai suskirstyti į dvi grupes: gydytus metotreksatu (MTX) ir negydytus MTX. Pacientai, kurie pateko į negydytą metotreksatu grupę, niekada nebuvo gavę metotreksato arba gydymą metotreksatu buvo nutraukę bent 2 savaites prieš pradedant gauti tiriamąjį vaistinį preparatą. Pacientai tęsė gydymą stabiliomis nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo (NVNU) dozėmis ir/ ar prednizonu ($\leq 0,2$ mg/kg/parą ar daugiausiai 10 mg/parą). Atviros pradinės tyrimo fazės metu visi pacientai gavo nuo 24 mg/m² iki maksimalios 40 mg adalimumabo dozės kas antrą savaitę 16 savaičių. Pacientų pasiskirstymas pagal amžių ir minimalią, vidutinę ir maksimalią gaunamą dozę atviros pradinės tyrimo fazės metu pateiktas 17 lentelėje.

17 lentelė. Pacientų pasiskirstymas pagal amžių ir atviros pradinės tyrimo fazės metu gaunamą adalimumabo dozę

Amžiaus grupė	Pacientų skaičius tyrimo pradžioje n (%)	Minimali, vidutinė ir maksimali dozė
4–7 metai	31 (18,1)	10, 20 ir 25 mg
8–12 metų	71 (41,5)	20, 25 ir 40 mg
13–17 metų	69 (40,4)	25, 40 ir 40 mg

Pacientai, kurie 16 savaitę pasiekė pediatriinio ACR 30 atsaką, galėjo būti atrinkti į dvigubai koduotą tyrimo fazę ir gauti arba nuo 24 mg/m² iki maksimalios 40 mg dozės adalimumabo, arba placebo kas antrą savaitę dar 32 savaites arba iki tol, kol liga paūmėja. Ligos paūmėjimo kriterijai apibrėžiami taip: ≥ 3 iš 6 pagrindinių pediatriinio ACR kriterijų pablogėjimas ≥ 30 %, lyginant su pradiniu įvertinimu, ≥ 2 aktyvūs sąnariai ir ne daugiau kaip 1 iš 6 kriterijų pagerėjimas >30 %. Po 32 savaičių ar ligai paūmėjus, pacientai galėjo pereiti į atvirą tęstinę tyrimo fazę.

18 lentelė. Pediatriinio ACR 30 atsakas JIA tyrimo metu

Grupės	MTX		Be MTX	
Fazė				
Atvira pradinė fazė, 16 savaičių				
Ped ACR 30 atsakas (n / N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Veiksmingumo rezultatai				
Dvigubai koduota tyrimo fazė, 32 savaitės	Adalimumabas / MTX (N = 38)	Placebas / MTX (N = 37)	Adalimumabas (N = 30)	Placebas (N = 28)
Ligos paūmėjimas po 32 savaičių ^a (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) ^b	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) ^c
Medianinis laikas iki ligos paūmėjimo	>32 savaitės	20 savaičių	>32 savaitės	14 savaičių

^a Ped ACR 30/50/70 atsakas 48-ąją savaitę reikšmingai didesnis, lyginant su placebo grupe

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Iš tų, kuriems buvo atsakas į gydymą 16-ą savaitę (n = 144), pediatriinio ACR 30/50/70/90 atsakas buvo išlaikytas iki šešerių metų trukmės atviros tęstinės tyrimo fazės metu tarp pacientų, kurie visą tyrimą gavo adalimumabą. Iš viso 19 pacientų, iš jų 11 iš pradinės 4–12 metų amžiaus grupės ir 8 iš pradinės 13–17 metų amžiaus grupės, buvo gydyti 6 metus arba ilgiau.

Pasiektas geresnis bendras atsakas ir mažesniame pacientų skaičiui atsirado antikūnų grupėje, kuri buvo gydoma adalimumabo ir MTX deriniu, lyginant su adalimumabo monoterapija. Atsižvelgiant į šiuos rezultatus, adalimumabą rekomenduojama skirti kartu su MTX, o monoterapiją skirti tik tiems pacientams, kuriems skirti MTX negalima (žr. 4.2 skyrių).

JIpA II

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas atviro daugiacentrio tyrimo metu, kuriame dalyvavo 32 vaikai (2 – <4 metų amžiaus ar 4 metų ir vyresni, sveriantys <15 kg), sergantys vidutiniu ir sunkiu aktyviu JIA poliartritu. Pacientai buvo gydyti ne trumpiau nei 24 savaites, skiriant 24 mg/m² kūno paviršiaus ploto (KPP) vienkartinės poodinės adalimumabo injekcijos dozes kas antrą savaitę, neviršijant maksimalios 20 mg vienkartinės dozės. Tyrimo metu dauguma pacientų kartu taip pat vartojo MTX, o kortikosteroidų arba NVNU vartojo mažiau pacientų.

Remiantis duomenų stebėjimo metodu, 12 savaitę ir 24 savaitę, Ped ACR 30 atsakas atitinkamai buvo 93,5 % ir 90,0 %. Pacientų su Ped ACR 50/70/90 santykis 12-ąją savaitę ir 24-ąją savaitę atitinkamai buvo 90,3 % / 61,3 % / 38,7 % ir 83,3 % / 73,3 % / 36,7 %. Iš tų pacientų, kuriems pasiektas atsakas (Pediatriinis ACR 30) 24 savaitę (n = 27 iš 30 pacientų), Pediatriinis ACR 30 atsakas išliko ir atviros tęstinės tyrimo fazės metu iki 60 savaičių tiems pacientams, kurie visu šiuo laikotarpiu vartojo adalimumabą. Iš viso 20 pacientų buvo gydyti 60 savaičių arba ilgiau.

Su entezitu susijęs artritas

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo tiriami daugiacentriame atsitiktinės atrankos dvigubai koduotame tyrime, kuriame dalyvavo 46 vaikai (nuo 6 iki 17 metų amžiaus), sergantys vidutinio sunkumo su entezitu susijusiu artritu. Pacientai atsitiktiniu būdu 12 savaičių kas antrą savaitę gavo adalimumabo, skiriant jo 24 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozę (iki maksimalios 40 mg dozės), arba placebo. Po dvigubai koduoto laikotarpio sekė atviros tyrimo laikotarpis, kurio metu iki papildomų 192 savaičių pacientams buvo skiriamas adalimumabas po 24 mg/m² kūno paviršiaus ploto iki maksimalios 40 mg dozės kas antrą savaitę leidžiant po oda. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo procentinis pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 12-osios savaitės, nustatant, kiek iš aktyvių sąnarių buvo pažeista artrito (sąnariai patinę ne dėl deformacijos arba sąnariai, netekę judrumo, kartu su skausmu ir (arba) padidėjusiu jautrumu). Adalimumabą vartojusiems pacientams pagrindinės vertinamosios baigties procentinio sumažėjimo vidurkis buvo –62,6 % (procentinio pokyčio mediana –88,9 %), lyginant su –11,6 % rodikliu (procentinio pokyčio mediana –50,0 %) placebo vartojusiems pacientams. Aktyvių artrito pažeistų sąnarių skaičiaus sumažėjimas išliko per atvirąjį tyrimo laikotarpį iki 156-osios tyrimo savaitės 26 iš 31 (84 %) adalimumabą vartojusių pacientų, kurie toliau dalyvavo tyrime. Nors duomenys nebuvo statistškai reikšmingi, daugumai pacientų buvo pastebėtas klinikinis antrinių vertinamųjų baigčių, tokių, kaip entezito pažeistų sričių, jautrių sąnarių skaičiaus, patinusių sąnarių skaičiaus, Pediatriinio ACR 50 atsako ir Pediatriinio ACR 70 atsako, pagerėjimas.

Plokštelinė psoriazė vaikams

Adalimumabo veiksmingumas buvo vertintas atsitiktinių imčių dvigubai koduotame kontroliuojamajame tyrime su 114 pacientų vaikų nuo 4 metų amžiaus, sergančių sunkia lėtine plokšteline psoriaze, apibrėžta pagal bendrąjį gydytojo vertinimą (angl. *Physicians global assessment*, PGA) ≥ 4 balais arba kai įtraukta >20 % kūno paviršiaus ploto, arba įtraukta >10 % kūno paviršiaus ploto su labai storais pakenkimais, arba psoriazės ploto ir sunkumo indeksas (PPSI) (angl. *Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 20 ar ≥ 10 , esant kliniškai reikšmingam veido, lytinių organų arba plaštakų / pėdų pakenkimui), kuriems liga buvo nepakankamai kontroliuojama vietiniu gydymu ir gydymu saulės spinduliais ar fototerapija.

Pacientai vartojo po 0,8 mg/kg kūno svorio adalimumabo dozę kas antrą savaitę (iki 40 mg), po 0,4 mg/kg kas antrą savaitę (iki 20 mg) arba metotreksatą 0,1–0,4 mg/kg kartą per savaitę (iki 25 mg). 16-ąją savaitę teigiamas veiksmingumo atsakas (pvz., pagal PPSI 75) nustatytas didesniai skaičiui atsitiktinai atrinktų pacientų, vartojusių 0,8 mg/kg adalimumabo, negu atsitiktinai atrinktų pacientų, vartojusių 0,4 mg/kg kas antrą savaitę ar gavusių MTX.

19 lentelė. 16-osios savaitės veiksmingumo rezultatai plokšteline psoriaze sergantiems vaikams

	MTX^a N = 37	0,8 mg/kg adalimumabo kas antrą savaitę N = 38
PPSI 75 ^b	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: švaru / minimalus pakenkimas ^c	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)

^a MTX = metotreksatas

^b P = 0,027; 0,8 mg/kg adalimumabo lyginant su MTX

^c P = 0,083; 0,8 mg/kg adalimumabo lyginant su MTX

Pacientams, kuriems nustatytas PPSI 75 ir PGA įvertinimas „švaru / minimalus pakenkimas“, buvo nutrauktas gydymas iki 36 savaičių ir jie buvo stebimi, ar liga tebėra kontroliuojama (t. y., ar PGA nepablogėjo bent 2 balais). Paskui pacientai buvo pakartotinai gydomi adalimumabu po 0,8 mg/kg kas antrą savaitę papildomai 16 savaičių ir šio pakartotinio gydymo metu stebėtas atsako dažnis buvo panašus, kaip ir ankstesnio dvigubai koduoto laikotarpio metu: PPSI 75 atsakas gautas 78,9 % (15 iš 19 tiriamųjų), ir PGA įvertinimas „švaru / minimalus pakenkimas“ nustatytas 52,6 % (10 iš 19 tiriamųjų).

Atvirajame tyrimo etape rodikliai PPSI 75 ir PGA „švaru / minimalus pakenkimas“ išliko papildomas 52 savaites, kurių metu nebuvo gauta naujų saugumo duomenų.

Krono liga vaikams

Adalimumabas buvo vertintas daugiacentriame atsitiktinių imčių dvigubai koduotame klininiame tyrime, skirtame įvertinti įsotinamojo ir palaikomojo gydymo veiksmingumą ir saugumą, nuo kūno masės priklausančiomis dozėmis (<40 kg arba ≥40 kg). Tyrime dalyvavo 192 vaikai, nuo 6 iki 17 metų (imtinai) amžiaus, segantys vidutinio sunkumo ir sunkia Krono liga (KL), kuriems Krono ligos aktyvumo indeksas vaikams (angl. *Paediatric Crohn's Disease Activity Index*, PCDAI) >30. Atrinkti tiriamieji, kuriems įprastas Krono ligos gydymas buvo neveiksmingas (įskaitant kortikosteroidus ir / ar imunomodulatorius). Tiriamiesiems taip pat anksčiau galėjo nebūti atsako į infliksimabą arba jie galėjo jo netoleruoti.

Visi dalyvaujantys tyrime gavo atvirąjį įsotinamąjį gydymą nuo kūno masės priklausančiomis dozėmis: pacientai, sveriantys ≥40 kg: 160 mg 0-inę savaitę ir 80 mg 2-ąją savaitę, o pacientai, sveriantys <40 kg, atitinkamai 80 mg ir 40 mg.

4-ąją savaitę tiriamieji, priklausomai nuo jų esamos kūno masės, buvo atsitiktinai suskirstyti 1:1 į mažos dozės ir standartinės dozės palaikomojo gydymo grupes. Žr. 20 lentelę.

20 lentelė. Palaikomasis gydymas

Paciento svoris	Maža dozė	Standartinė dozė
<40 kg	10 mg kas antrą savaitę	20 mg kas antrą savaitę
≥40 kg	20 mg kas antrą savaitę	40 mg kas antrą savaitę

Veiksmingumo rezultatai

Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis – klinikinė remisija 26-ąją savaitę, apibūdinama kaip ≤10 PKLAI balas.

Klinikinės remisijos ir klinikinio atsako (kai PKLAI sumažėjimas mažiausiai 15 balų lyginant su pradiniu) rezultatai pateikti 21 lentelėje. Gydymo kortikosteroidais arba imunomodulatoriais nutraukimo rodikliai pateikti 22 lentelėje.

21 lentelė. Krono ligos vaikams tyrimas – PKLAI (PCDAI) klinikinė remisija ir atsakas

	Standartinė dozė 40/20 mg kas antrą savaitę N = 93	Maža dozė 20/10 mg kas antrą savaitę N = 95	P reikšmė*
26 savaitė			
Klinikinė remisija	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinikinis atsakas	59,1 %	48,4 %	0,073
52 savaitė			
Klinikinė remisija	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinikinis atsakas	41,9 %	28,4 %	0,038

* p reikšmė lyginant standartinę dozę su maža doze.

22 lentelė. Krono ligos vaikams tyrimas – gydymo kortikosteroidais arba imunomodulatoriais nutraukimas ir fistulės remisija

	Standartinė dozė 40/20 mg kas antrą savaitę	Maža dozė 20/10 mg kas antrą savaitę	P reikšmė¹
Gydymo kortikosteroidais nutraukimas	N = 33	N = 38	
26 savaitė	84,8 %	65,8 %	0,066
52 savaitė	69,7 %	60,5 %	0,420
Gydymo imunomodulatoriais nutraukimas²	N = 60	N = 57	
52 savaitė	30,0 %	29,8 %	0,983
Fistulės remisija³	N = 15	N = 21	
26 savaitė	46,7 %	38,1 %	0,608
52 savaitė	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ p reikšmė lyginant standartinę dozę su maža doze.

² gydymas imunosupresantais, tyrėjo nuožiūra, gali būti nutraukiamas ne anksčiau kaip 26 savaitę, jeigu pacientas atitinka klinikinio atsako kriterijus.

³ apibūdinamas visų fistulių, lyginant su pradine būkle, užsidarymu, nustatomu mažiausiai 2 kartus iš eilės.

Statistiškai patikimas kūno masės indekso padidėjimas ir augimo greitis (pagerėjimas), lyginant su pradiniais duomenimis, iki 26 ir 52 savaitės buvo stebimas abiejose gydymo grupėse.

Statistiškai ir klinikiu požiūriu reikšmingas gyvenimo kokybės pagerėjimas (įskaitant IMPACT III), lyginant su pradiniais duomenimis, taip pat buvo stebimas abiejose gydymo grupėse.

Šimtas pacientų (n = 100), dalyvavusių Krono ligos tyrime vaikams, toliau tęsė dalyvavimą atvirajame ilgalaikiame tęstiniame tyrime. Po 5 gydymo adalimumabu metų 74,0 % (37 iš 50) iš tyrime likusių 50 pacientų buvo klinikinėje remisijoje ir 92,0 % (46 iš 50) pacientų išlaikė klinikinį atsaką vertinant pagal PKLAI (PCDAI).

Vaikų uveitas

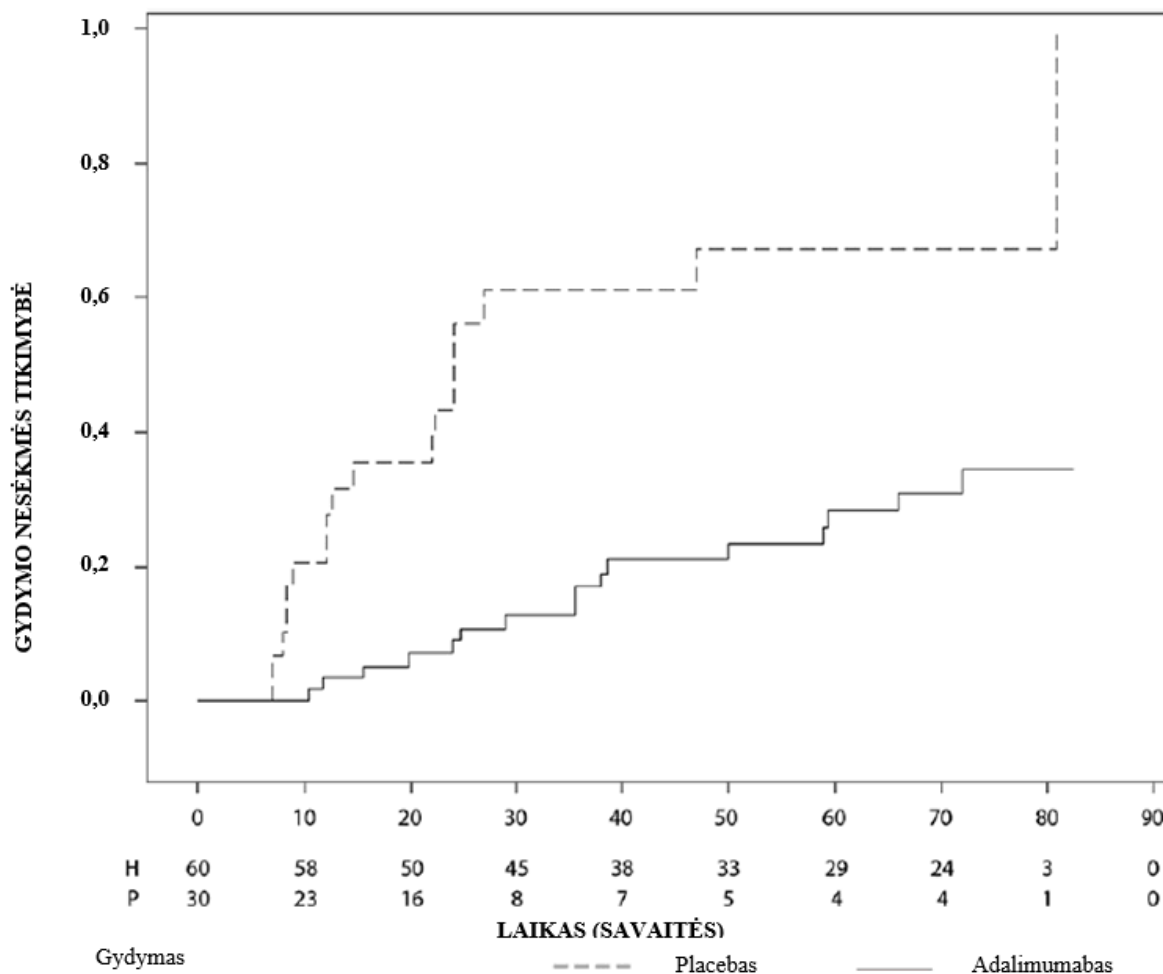
Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas atsitiktinių imčių dvigubai koduoto kontroliuojamo tyrimo su 90-čia vaikų nuo 2 iki <18 metų, kurie sirgo su aktyviu jaunatviniu idiopatinio artritu susijusiu neinfekciniu priekiniu uveitu ir kuriems bent 12 savaičių trukmės gydymas metotreksatu buvo neveiksmingas, metu. Pacientai gavo placebo arba 20 mg adalimumabo (jei svėrė <30 kg) arba 40 mg adalimumabo (jei svėrė ≥30 kg) kas antrą savaitę kartu su jiems skirta pradine metotreksato doze.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo laikas iki gydymo nesėkmės. Gydymo nesėkmę apibrėžiantys kriterijai buvo akies uždegimo pablogėjimas ar ilgalaikis negerėjimas, dalinis pagerėjimas su ilgalaikių kitų akių ligų išsivystymu arba kitų akių ligų pablogėjimas, neleistinų vaistinių preparatų vartojimas kartu ir ilgalaikis gydymo nutraukimas.

Klinikinis atsakas

Adalimumabas, lyginant su placebo, reikšmingai pailgino laiką iki gydymo nesėkmės (žr. 2 pav., $p < 0,0001$ iš *log rank* testo). Laiko mediana iki gydymo nesėkmės buvo 24,1 savaitės tiriamiesiems, gydytiems placebo, kai tuo tarpu laiko mediana iki gydymo nesėkmės tiriamiesiems, gydytiems adalimumabu, nustatyta nebuvo, nes mažiau nei pusė iš šių tiriamųjų patyrė gydymo nesėkmę. Adalimumabas reikšmingai sumažino gydymo nesėkmės riziką 75 %, lyginant su placebo, ką rodo rizikos santykis (angl. *hazard ratio*, HR = 0,25 [95 % PI: 0,12; 0,49]).

2 pav. Kaplan-Meier kreivės, apibendrinančios laiką iki gydymo nesėkmės vaikų uveito tyrime



Pastaba. P = placebo (riziką turinčių reiškinių skaičius); H = adalimumabas (riziką turinčių reiškinių skaičius).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija ir pasiskirstymas

Nuo 4 iki 17 metų amžiaus pacientams, sergantiems jaunatviniu idiopatinio poliartritu (JIA), skiriant po 24 mg/m² (maksimali dozė 40 mg) po oda kas antrą savaitę, vidutinė pusiausvyrinė mažiausia adalimumabo koncentracija serume (vertės matuotos nuo 20 iki 48 savaitės) buvo 5,6 ± 5,6 µg/ml (102 % CV), kai adalimumabo vartota be metotreksato, ir 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7 % CV), kai kartu vartota metotreksato.

JIA sergantiems nuo 2 iki <4 metų amžiaus arba 4 metų amžiaus ir vyresniems vaikams, sveriantiems <15 kg ir gydytiems 24 mg/m² adalimumabo, vidutinė mažiausia adalimumabo koncentracija serume esant pusiausvyrinei apykaitai, buvo 6,0 ± 6,1 µg/ml (101 % CV), skiriant adalimumabą be metotreksato, ir 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2 % CV), skiriant kartu su metotreksatu.

Nuo 6 iki 17 metų amžiaus pacientams, sergantiems su entezitu susijusiu artritu, skyrus preparato po 24 mg/m² (maksimali dozė 40 mg) po oda kas antrą savaitę, vidutinė mažiausia adalimumabo koncentracija serume esant pusiausvyrinei apykaitai (vertės matuotos 24-ąją savaitę) siekė 8,8 ± 6,6 µg/ml, kai adalimumabo vartota be metotreksato, ir 11,8 ± 4,3 µg/ml, kai kartu vartota metotreksato.

Pacientams vaikams, sergantiems lėtine plokšteline psoriaze, leidžiant po oda 0,8 mg/kg (maksimali dozė 40 mg) kas antrą savaitę, nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai vidutinė ±SD adalimumabo mažiausioji koncentracija buvo maždaug 7,4 ± 5,8 µg/ml (79 % CV).

Vaikams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkia Krono liga (KL), atvirosios fazė tyrimė skirta įsotinamoji adalimumabo dozė buvo 160/80 mg arba 80/40 mg 0-inė ir 2-ąją savaites, priklausomai nuo kūno masės, kai riba yra 40 kg. 4-ąją savaitę pacientai atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 suskirstyti į standartinės dozės (40/20 mg kas antrą savaitę) arba mažos dozės (20/10 mg kas antrą savaitę) palaikomojo gydymo grupes, atsižvelgiant į jų kūno masę. Vidutinė ($\pm$ SD) adalimumabo koncentracija serume 4-ąją savaitę buvo $15,7 \pm 6,6$ μ g/ml pacientams, svėrusiems ≥ 40 kg (160/80 mg), ir $10,6 \pm 6,1$ μ g/ml pacientams, svėrusiems < 40 kg (80/40 mg).

Pacientams, kurie tęsė atsitiktinių imčių būdu skirtą gydymą, vidutinė ($\pm$ SD) adalimumabo koncentracija 52-ąją savaitę buvo $9,5 \pm 5,6$ μ g/ml standartinės dozės grupėje ir $3,5 \pm 2,2$ μ g/ml mažos dozės grupėje. Vidutinė koncentracija buvo palaikoma pacientams, kurie tęsė gydymą adalimumabu kas antrą savaitę 52 savaites. Pacientų, kuriems dozė padidinta iš vartojimo kas antrą savaitę iki vartojimo kiekvieną savaitę, vidutinė ($\pm$ SD) adalimumabo koncentracija serume 52-ąją savaitę buvo $15,3 \pm 11,4$ μ g/ml (40/20 mg, kiekvieną savaitę) ir $6,7 \pm 3,5$ μ g/ml (20/10 mg, kiekvieną savaitę).

Adalimumabo ekspozicija uveitu sergančių vaikų organizme prognozuota naudojant populiacijos farmakokinetinį modeliavimą ir imitavimą, remiantis kryžminiais farmakokinetikos rodmenimis vaikams, sergantiems kitomis ligomis (vaikų psoriaze, jaunatviniu idiopatinu artritu, Krono liga vaikams ir su entezitu susijusiu artritu). Klinikinių duomenų apie įsotinamosios dozės skyrimą < 6 metų amžiaus vaikams nėra. Atsižvelgiant į prognozuojamą ekspoziciją gali būti, kad neskiriant metotreksato, dėl įsotinamosios dozės padidės sisteminė ekspozicija.

Ekspozicijos ir atsako santykis vaikų populiacijoje

Remiantis klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo jaunatviniu idiopatinu artritu (jaunatviniu idiopatinu poliartritu ir su entezitu susijusiu artritu) sergantys pacientai, duomenimis nustatytas ekspozicijos ir atsako santykis tarp preparato koncentracijos kraujo plazmoje ir Ped ACR 50 atsako. Adalimumabo koncentracija kraujo plazmoje, kuri sukelia pusę didžiausios Ped ACR 50 atsako tikimybės (EC50), buvo 3 μ g/ml (95 % PI: 1–6 μ g/ml).

Ekspozicijos ir atsako santykis tarp adalimumabo koncentracijos ir veiksmingumo pacientams vaikams, sergantiems sunkia lėtine plokšteline psoriaze, atitinkamai nustatyti pagal PPSI 75 ir PGA kriterijus, kai oda buvo atitinkamai švari arba minimaliai pažeista. Odos švarumas arba minimalus jos pažeidimas pagal PPSI 75 ir PGA didėjo, didinant adalimumabo koncentracijas, abiem atvejais su panašiu EC50, kuris siekė maždaug 4,5 μ g/ml (95 % PI atitinkamai 0,4–47,6 ir 1,9–10,5).

Suaugusieji

Suleidus po oda vienkartinę 40 mg dozę, adalimumabo absorbcija ir pasiskirstymas vyksta lėtai, o didžiausia koncentracija serume susidaro praėjus maždaug 5 paroms po suvartojimo. Absoliučiojo adalimumabo biologinio įsisavinimo vidurkis, apskaičiuotas vertinant trijų tyrimų duomenis po vienkartinės 40 mg dozės po oda, siekė 64 %. Po vienkartinės 0,25–10 mg/kg dozės, suleistos į veną, koncentracija buvo proporcinga dozei. Po 0,5 mg/kg (~ 40 mg) dozės klirensas svyravo nuo 11 iki 15 ml/val., pasiskirstymo tūris (V_{ss}) svyravo nuo 5 iki 6 litrų, o vidutinis galutinės eliminacijos fazės pusperiodis siekė maždaug dvi savaites. Keliems reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams adalimumabo koncentracija sinoviniame skystyje sudarė 31–96 % koncentracijos serume.

Reumatoidiniu artritu (RA) sergantiems suaugusiems pacientams suleidus 40 mg adalimumabo po oda kas antrą savaitę, vidutinė pastovi koncentracija buvo atitinkamai maždaug 5 μ g/ml (kai kartu nevartota metotreksato) ir 8–9 μ g/ml (kai kartu vartota metotreksato). Adalimumabo pusiausvyros koncentracijos tūris serume (esant pusiausvyrinei apykaitai) didėjo maždaug proporcingai dozei, kai leistos 20 mg, 40 mg ir 80 mg dozės po oda kas antrą savaitę ir kiekvieną savaitę.

Psoriaze sergantiems suaugusiems pacientams monoterapijai skiriant po 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę, vidutinė mažiausioji koncentracija nusistovėjęs apykaitai buvo 5 μ g/ml.

Gydymo pradžios laikotarpiu, Krono liga sergantiems pacientams, vartojusiems įsotinamąją 80 mg adalimumabo dozę 0-inę savaitę, po kurios skirta 40 mg adalimumabo 2-ąją savaitę, nustatyta mažiausia adalimumabo koncentracija serume siekė maždaug 5,5 µg/ml. Gydymo pradžios laikotarpiu, po įsotinamosios 160 mg adalimumabo dozės 0-inę savaitę ir 80 mg adalimumabo dozės 2-ąją savaitę, mažiausia adalimumabo koncentracija serume būna maždaug 12 µg/ml. Krono liga sergantiems pacientams, kurie vartojo palaikomąją 40 mg adalimumabo dozę kas antrą savaitę, vidutinė mažiausia koncentracija nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai buvo maždaug 7 µg/ml.

Uveitu sergantiems suaugusiems pacientams skiriant įsotinamąją 80 mg adalimumabo dozę 0-inę savaitę, po kurios pradėdant 1-ąją savaitę kas antrą savaitę vartota 40 mg adalimumabo dozė, pasiekta maždaug 8–10 µg/ml vidutinė pusiausvyrinė koncentracija.

Populiacijos farmakokinetikos ir farmakokinetikos / farmakodinamikos modeliavimo ir imitavimo būdai numatė panašią adalimumabo ekspoziciją ir veiksmingumą pacientams, vartojantiems 80 mg kas antrą savaitę, ir pacientams, vartojantiems 40 mg kiekvieną savaitę (įskaitant suaugusius pacientus, sergančius RA, supūliavusiu hidradenitu, OK, KL arba Ps, paauglius, sergančius supūliavusiu hidradenitu ir ≥ 40 kg sveriančius vaikus, sergančius KL).

Eliminacija

Populiacijos farmakokinetikos analizė, atlikta su 1 300 RA sergančių pacientų duomenimis, parodė, kad didėjant kūno svoriui adalimumabo klirensas turi tendenciją didėti. Atsižvelgus į kūno svorio skirtumus, nustatyta, kad lytis ir amžius įtakos adalimumabo klirensui turi mažai. Laisvojo adalimumabo (nesusijungusio su antikūnais prieš adalimumabą, AAA) koncentracija serume buvo mažesnė pacientams, kuriems rasta AAA.

Kepenų arba inkstų funkcijos pažeidimas sutrikimas

Adalimumabo tyrimų su pacientams, kurių sutrikusi kepenų arba inkstų funkcija, neatlikta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikiniai duomenys, gauti vienkartinės dozės toksiškumo, kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo tyrimų metu, ypatingo pavojaus žmogui nerodo.

Toksiškumo embriono ir vaisiaus vystymuisi / perinataliniam vystymuisi tyrimai, atlikti su *cynomolgus* beždžionėmis, kurioms duota 0 mg/kg, 30 mg/kg ir 100 mg/kg (po 9–17 beždžionių grupėje), žalingo adalimumabo poveikio vaisiui neparodė. Kancerogeniškumo tyrimų ir standartinių vaisingumo bei postnatalinio toksiškumo įvertinimo tyrimų su adalimumabu neatlikta, nes nebuvo tinkamų modelių antikūnams, kuriems būdingas ribotas kryžminis reaktyvumas su graužikų TNF, ir dėl neutralizuojančių antikūnų graužikų organizme atsiradimo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

L-histidinas
L-histidino hidrochloridas monohidratas
Sacharozė
Dinatrio edetatas dihidratas
L-metioninas
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Užpildytą švirkštą laikyti jo išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vieną Amsparity užpildytą švirkštą galima laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 30 parų. Švirkštas turi būti apsaugotas nuo šviesos ir jį reikia išmesti, jeigu jis nebuvo panaudotas per 30 parų.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Amsparity 20 mg injekcinis tirpalas yra vienkartiname užpildytame švirkšte (I tipo stiklo) su stūmoklio kamščiu (iš chlorobutilo gumos) ir adata su adatos apsauginiu gaubtu (iš termoplastinio elastomero).

Pakuotėje yra:

- 2 užpildyti švirkštai (0,4 ml sterilaus tirpalo) su 2 alkoholiu suvilgytais tamponais; kiekvienas užpildytas švirkštas supakuotas į lizdinę plokštelę.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/19/1415/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2020 m. vasario 13 d.
Paskutinio perregistravimo data 2024 m. rugsėjo 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Amsparity 40 mg/0,8 ml injekcinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviena 0,8 ml vienadoziame flakone yra 40 mg adalimumabo (*adalimumabum*).

Adalimumabas – tai rekombinantinis žmogaus monokloninis antikūnas, gaminamas kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelėse.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekviena 0,8 ml vienadoziame flakone su 40 mg/0,8 ml Amsparity injekcinio tirpalo yra 0,16 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,2 mg/ml polisorbato 80.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija).

Skaidrus bespalvis arba labai šviesiai rusvas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Jaunatvinis idiopatinis artritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas

Amsparity kartu su metotreksatu skiriamas pacientams nuo 2 metų amžiaus, sergantiems aktyviu jaunatviniu idiopatinio poliartritu, kai atsakas į vieną ar daugiau ligą modifikuojančių vaistų nuo reumato yra nepakankamas. Amsparity monoterapijai gali būti skiriamas, kai netoleruojamas metotreksatas arba kai toliau gydyti metotreksatu negalima (informaciją apie monoterapijos veiksmingumą žr. 5.1 skyriuje). Adalimumabo vartojimas jaunesniems kaip 2 metų pacientams nėra ištirtas.

Su entezitu susijęs artritas

Amsparity skiriamas gydyti aktyviam su entezitu susijusiam artritui nuo 6 metų amžiaus ir vyresniems pacientams, kuriems atsakas į įprastą gydymą buvo nepakankamas arba kurie netoleruoja įprasto gydymo (žr. 5.1 skyrių).

Plokštelinė psoriazė vaikams

Amsparity skirtas sunkiai lėtinei plokštelinei psoriazei gydyti vaikams nuo 4 metų amžiaus ir paaugliams, kuriems vietinis gydymas ir fototerapija buvo nepakankamai veiksmingi arba kuriems šie gydymo metodai netinka.

Supūliavęs hidradenitas paaugliams

Amsparity yra skirtas aktyvaus vidutinio sunkumo ir sunkaus supūliavusio hidradenito (pūlingo prakaito liaukų uždegimo) gydymui 12 metų arba vyresniems paaugliams, kuriems nebuvo tinkamo atsako į įprastą sisteminį supūliavusio hidradenito gydymą (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Krono liga vaikams

Amsparity skiriamas vidutinio sunkumo ir sunkios aktyvios Krono ligos gydymui vaikams (nuo 6 metų amžiaus), kurių atsakas į įprastinį gydymą, įskaitant pirminį gydymą dieta ir kortikosteroidais bei (arba) imunomodulatoriais, buvo nepakankamas arba kurie tokio gydymo netoleravo arba tokiame gydyme buvo kontraindikacijų.

Vaikų opinis kolitas

Amsparity skirtas vidutinio sunkumo ir sunkaus aktyvaus opinio kolito gydymui vaikams (nuo 6 metų), kuriems nebuvo tinkamo atsako į įprastą gydymą, įskaitant kortikosteroidus ir (arba) 6-merkaptopuriną (6-MP) arba azatiopriną (AZA), arba kurie netoleruoja ar kuriems toks gydymas yra kontraindikuotinas.

Vaikų uveitas

Amsparity yra skirtas vaikų lėtiniam neinfekciniam priekiniam uveitui gydyti vyresniems kaip 2 metų vaikams, kuriems nebuvo tinkamo organizmo atsako į įprastą gydymą arba kurie tokio gydymo netoleravo, arba kuriems įprastas gydymas netinka.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Amsparity gali pradėti ir stebėti tik gydytojas, turintis patirties diagnozuojant ir gydant ligas, kurioms gydyti yra skiriamas Amsparity. Prieš pradėdant gydymą Amsparity oftalmologams patariama pasikonsultuoti su atitinkamu specialistu (žr. 4.4 skyrių). Amsparity gydomiems pacientams turi būti išduota paciento priminimo kortelė.

Pacientai, tinkamai išmokyti injekcijos metodo, gali patys susileisti Amsparity, jeigu jų gydytojas nuspręs, kad jie tai gali, ir prireikus bus skiriama medicininė priežiūra.

Gydymo Amsparity metu kartu vartojami kiti preparatai (pvz., kortikosteroidai ir (arba) imunomodulatoriai) turi būti skiriami optimaliomis dozėmis.

Dozavimas

Vaikų populiacija

Jaunatvinis idiopatinis artritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas nuo 2 metų amžiaus

Pacientams nuo 2 metų amžiaus, sergantiems jaunatviniu idiopatinio poliartritu, rekomenduojama Amsparity dozė priklauso nuo kūno svorio (1 lentelė). Amsparity vartojamas leidžiant po oda kas antrą savaitę.

1 lentelė. Amsparity dozavimas pacientams, sergantiems jaunatviniu idiopatinio poliartritu

Paciento svoris	Dozavimo režimas
Nuo 10 kg iki <30 kg	20 mg kas antrą savaitę
≥30 kg	40 mg kas antrą savaitę

Turimi duomenys rodo, kad klinikinis atsakas paprastai pasireiškia per 12 gydymo savaitių. Reikia iš naujo atidžiai įvertinti, ar tęsti gydymą, jei per šį laikotarpį pacientui atsako nebuvo.

Adalimumabas nėra skirtas jaunesniems kaip 2 metų amžiaus pacientams vartoti šiai indikacijai.

Amsparity gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokia forma, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Su entezitu susijęs artritas

Pacientams nuo 6 metų amžiaus, sergantiems su entezitu susijusiu artritu, rekomenduojama Amsparity dozė priklauso nuo kūno svorio (2 lentelė). Amsparity vartojamas leidžiant po oda kas antrą savaitę.

2 lentelė. Amsparity dozavimas pacientams, sergantiems su entezitu susijusiu artritu

Paciento svoris	Dozavimo režimas
Nuo 15 kg iki <30 kg	20 mg kas antrą savaitę
≥30 kg	40 mg kas antrą savaitę

Adalimumabo vartojimas jaunesniems kaip 6 metų amžiaus vaikams, sergantiems su entezitu susijusiu artritu, nėra ištirtas.

Amsparity gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokia forma, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Plokštelinė psoriazė vaikams

Rekomenduojama Amsparity dozė nuo 4 iki 17 metų amžiaus pacientams, sergantiems plokšteline psoriaze, parenkama pagal kūno svorį (3 lentelė). Amsparity vartojamas leidžiant po oda.

3 lentelė. Amsparity dozavimas vaikams, sergantiems plokšteline psoriaze

Paciento kūno masė	Dozavimo režimas
Nuo 15 kg iki <30 kg	Pradinė 20 mg dozė, paskui vartojant 20 mg kas antrą savaitę, pradedant po savaitės nuo pradinės dozės
≥30 kg	Pradinė 40 mg dozė, paskui vartojant 40 mg kas antrą savaitę, pradedant po savaitės nuo pradinės dozės

Reikia atidžiai apsvarstyti, ar tęsti gydymą ilgiau kaip 16 savaitių, jeigu per šį laikotarpį pacientui atsako nebuvo.

Jeigu reikalingas pakartotinis gydymas Amsparity, reikia laikytis aukščiau nurodytų rekomendacijų dėl dozės ir gydymo trukmės.

Adalimumabo saugumas pacientams vaikams, sergantiems plokšteline psoriaze, vertintas stebint vidutiniškai 13 mėnesių.

Adalimumabas nėra skirtas jaunesniems kaip 4 metų amžiaus vaikams vartoti šiai indikacijai.

Amsparity gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokia forma, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Supūliavęs hidradenitas paaugliams (nuo 12 metų amžiaus, sveriantiems bent 30 kg)

Klinikinių adalimumabo tyrimų su pacientais paaugliais, sergančiais supūliavusiu hidradenitu, nėra.

Adalimumabo dozavimas šiems pacientams nustatytas pagal farmakokinetinį modeliavimą ir imitavimą (žr. 5.2 skyrių).

Rekomenduojama Amsparity dozė yra po oda leidžiama 80 mg 0-inę savaitę, po kurios vartojama 40 mg kas antrą savaitę, tokį gydymą pradedant nuo 1-osios savaitės.

Paaugliams, kurių atsakas į gydymą 40 mg Amsparity kas antrą savaitę nepakankamas, galima apsvarstyti dozės padidinimą iki 40 mg kartą per savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Jeigu reikia, gydymo Amsparity metu gali būti toliau vartojami antibiotikai. Rekomenduojama, kad gydymo Amsparity metu pacientas supūliavusio hidradenito pažeistas vietas kasdien plautų išviršiniu antiseptiniu plovikliu.

Reikia gerai apsvarstyti, ar tęsti gydymą ilgiau kaip 12 savaičių, jeigu per šį laikotarpį paciento būklė nepagerėjo.

Jeigu gydymas pertraukiamas, gydymą Amsparity galima atnaujinti, kaip numatyta.

Reikia periodiškai vertinti ilgalaikio gydymo naudą ir riziką (žr. suaugusiųjų duomenis 5.1 skyriuje).

Adalimumabas nėra skirtas jaunesniems kaip 12 metų vaikams šiai indikacijai.

Amsparity gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokia forma, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Krono liga vaikams

Rekomenduojama Amsparity dozė nuo 6 iki 17 metų amžiaus pacientams, sergantiems Krono liga, parenkama pagal kūno svorį (4 lentelė). Amsparity vartojamas leidžiant po oda.

4 lentelė. Amsparity dozavimas vaikams, sergantiems Krono liga

Paciento svoris	Pradinė dozė	Palaikomoji dozė pradedant nuo 4 savaitės
<40 kg	40 mg 0-inę savaitę ir 20 mg 2-ąją savaitę Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, įvertinus, kad vartojant didesnę įsotinamąją dozę gali padidėti nepageidaujamų reiškinių rizika, galima vartoti tokią dozę: 80 mg 0-inę savaitę ir 40 mg 2-ąją savaitę	20 mg kas antrą savaitę
≥40 kg	80 mg 0-inę savaitę ir 40 mg 2-ąją savaitę Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, įvertinus, kad vartojant didesnę įsotinamąją dozę gali padidėti nepageidaujamų reiškinių rizika, galima vartoti tokią dozę: 160 mg 0-inę savaitę ir 80 mg 2-ąją savaitę	40 mg kas antrą savaitę

Pacientams, kuriems pasireiškia nepakankamas atsakas, gali būti naudinga padidinti dozę:

- <40 kg: 20 mg kas savaitę
- ≥40 kg: 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę

Jeigu per 12 savaičių atsako į gydymą nenustatyta, reikia iš naujo atidžiai įvertinti, ar tęsti gydymą.

Adalimumabas nėra skirtas jaunesniems kaip 6 metų amžiaus vaikams vartoti šiai indikacijai.

Amsparity gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokia forma, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Opinis kolitas vaikams

Rekomenduojama Amsparity dozė opiniu kolitu sergantiems pacientams nuo 6 iki 17 metų priklauso nuo kūno svorio (5 lentelė). Amsparity yra leidžiamas po oda.

5 lentelė. Amsparity dozė opiniu kolitu sergantiems vaikams

Paciento svoris	Pradinė dozė	Palaikomoji dozė pradedant nuo 4 savaitės*
<40 kg	80 mg 0-inę savaitę (leidžiamos dvi 40 mg injekcijos per vieną parą) ir 40 mg 2-ąją savaitę (leidžiama viena 40 mg injekcija)	40 mg kas antrą savaitę
≥40 kg	160 mg 0-inę savaitę (leidžiamos keturios 40 mg injekcijos per vieną parą arba dvi 40 mg injekcijos per parą dvi paras iš eilės) ir 80 mg 2-ąją savaitę (leidžiamos dvi 40 mg injekcijos per vieną parą)	80 mg kas antrą savaitę

* Vaikai, kuriems sukanka 18 metų vartojant Amsparity, turėtų tęsti jiems skirtą palaikomąją dozę.

Ilgiau kaip 8-ias savaites gydomiems pacientams, kuriems per šį laikotarpį nepasireiškia atsako požymių, reikėtų atidžiai apsvarstyti gydymo tęsimą.

Adalimumabas nėra skirtas vartoti jaunesniems kaip 6 metų vaikams šiai indikacijai.

Amsparity gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokiame prietaise, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Vaikų uveitas

Pacientams nuo 2 metų amžiaus, sergantiems uveitu, rekomenduojama Amsparity dozė parenkama pagal kūno svorį (6 lentelė). Amsparity vartojamas leidžiant po oda.

Vaikų uveito gydymo patirties vien adalimumabu, o ne derinyje su metotreksatu, nėra.

6 lentelė. Amsparity dozavimas vaikams, sergantiems uveitu

Paciento svoris	Dozavimo režimas
<30 kg	20 mg kas antrą savaitę kartu su metotreksatu
≥30 kg	40 mg kas antrą savaitę kartu su metotreksatu

Pradedant gydymą Amsparity, savaitę prieš palaikomojo gydymo pradžią <30 kg sveriantiems pacientams galima skirti 40 mg, o ≥30 kg sveriantiems pacientams – 80 mg įšotinamąją dozę. Klinikinių duomenų apie Amsparity įšotinamosios dozės vartojimą jaunesniems kaip 6 metų amžiaus vaikams nėra (žr. 5.2 skyrių).

Adalimumabas nėra skirtas jaunesniems kaip 2 metų vaikams vartoti šiai indikacijai.

Rekomenduojama kasmet vertinti ilgalaikio gydymo tęsimą naudą ir riziką (žr. 5.1 skyrių).

Amsparity gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokia forma, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Inkštų ir (arba) kepenų funkcijos sutrikimas

Adalimumabo poveikis šioms pacientams netirtas, todėl dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Amsparity yra leidžiamas po oda. Išsamios vartojimo instrukcijos pateiktos pakuotės lapelyje.

Amsparity tiekiamas įvairių stiprumų ir įvairių farmacinių formų.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Aktyvi tuberkuliozė arba kitos sunkios infekcijos, pvz., sepsis, bei oportunistinės infekcijos (žr. 4.4 skyrių).

Vidutinio sunkumo ir sunkus širdies nepakankamumas (III / IV klasės pagal NYHA) (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Infekcijos

TNF - antagonistais gydomi pacientai yra imlesni sunkiems infekciniams susirgimams. Sutrikusi plaučių funkcija gali padidinti infekcijų išsivystymo riziką. Todėl pacientus prieš gydymą, gydant ir po gydymo Amsparity būtina atidžiai stebėti dėl infekcijų, įskaitant ir tuberkuliozės. Kadangi adalimumabo eliminacija gali trukti iki keturių mėnesių, stebėjimą reikia tęsti visą šį laikotarpį.

Amsparity negalima pradėti gydyti pacientų, sergančių aktyvia infekcine liga, įskaitant lėtinę arba lokalizuotą infekciją, kol ji bus išgydyta. Pacientams, kurie buvo susidūrę su tuberkulioze ir pacientams, kurie keliavo į šalis, kuriose yra didelė rizika užsikrėsti tuberkulioze ar endeminėmis mikozėmis, tokiomis kaip histoplazmozė, kokcidiodiomikozė arba blastomikozė, prieš pradėdant gydymą Amsparity reikia atidžiai apsvarstyti šio gydymo riziką ir naudą (žr. *Kitos oportunistinės infekcijos*).

Pacientus, kuriems gydantis Amsparity prasideda nauja infekcija, reikia atidžiai stebėti ir atlikti visus reikiamus diagnostinius tyrimus. Jeigu pacientui prasideda nauja sunki infekcija arba sepsis, Amsparity vartojimą reikia nutraukti ir skirti tinkamą gydymą antimikrobiniais ar priešgrybeliniais vaistais, kol infekcija bus išgydyta. Gydytojai turi atsargiai skirti Amsparity pacientams, kuriems praeityje buvo pasikartojanti infekcija arba būklė, didinanti polinkį į infekcijas, įskaitant ir tuos pacientus, kurie tuo pat metu vartojo imunosupresinius vaistus.

Sunkios infekcijos

Gauta pranešimų apie adalimumabu gydytiems pacientams pasireiškusias sunkias infekcijas, įskaitant sepsį, sukeltas bakterijų, mikobakterijų, invazinių grybelių, parazitų, virusų, arba kitas oportunistines infekcijas (pvz., listeriozės, legioneliozės ir pneumocistinės infekciją).

Klinikinių tyrimų metu stebėtos kitos sunkios infekcijos, tokios kaip pneumonija, pielonefritas, sepsinis artritas ir septicemija. Gauta pranešimų, kad pacientai dėl infekcijų buvo hospitalizuoti arba mirė.

Tuberkuliozė

Gauta pranešimų apie tuberkuliozės atvejus, įskaitant reaktyvaciją ir iš naujo išsivysčiusią tuberkuliozę, nustatytus adalimumabu gydomiems pacientams. Pranešimuose minimi plaučių ir ekstrapulmoninės (t. y. diseminuotos) tuberkuliozės atvejai.

Prieš pradėdant gydyti Amsparity, visus pacientus reikia ištirti dėl aktyvios ar neaktyvios (latentinės) tuberkuliozinės infekcijos. Šis vertinimas turi apimti išsamų medicininį paciento anamnezės ištirimą dėl tuberkuliozės arba galimo ankstesnio kontakto su aktyvia tuberkulioze sergančiais žmonėmis bei anksčiau skirtą ir (arba) tuo pat metu skiriamą imunosupresinį gydymą. Visiems pacientams reikia atlikti atitinkamą atrenkamąjį tikrinimą, pvz., tuberkulino odos mėginį ir rentgenologinį krūtinės ląstos tyrimą; gali būti taikomos ir vietos rekomendacijos. Apie atliktus tyrimus ir jų rezultatus rekomenduojama pažymėti paciento priminimo kortelėje. Gydytojus reikia įspėti apie galimą klaidingai neigiamą tuberkulino odos mėginio rezultatą, ypač pacientams, kurie sunkiai serga arba kuriems yra imunodeficitas.

Diagnozavus aktyvią tuberkuliozę, gydymo Amsparity pradėti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Visomis toliau aprašytomis situacijomis reikia kruopščiai įvertinti gydymo rizikos ir naudos santykį.

Įtarus latentinę tuberkuliozę reikia pasikonsultuoti su gydytoju, turinčiu patirties gydant tuberkuliozę.

Diagnozavus latentinę tuberkuliozę, prieš pradėdant gydyti Amsparity, būtina pradėti tinkamą gydymą, pagal vietines rekomendacijas skiriant profilaktinį prieštuberkuliozinį gydymą.

Profilaktinio prieštuberkuliozinio gydymo poreikį reikia apsvarstyti ir prieš pradėdant Amsparity gydyti pacientus, kurie turi keletą arba reikšmingų tuberkuliozės rizikos veiksnių (net jeigu mėginiai tuberkuliozei yra neigiami), o taip pat pacientus, kurie anksčiau sirgo latentine arba aktyvios formos tuberkulioze ir kuriems negalima patvirtinti adekvataus gydymo kurso.

Nepaisant profilaktinio prieštuberkuliozinio gydymo, adalimumabu gydytiems pacientams pasitaikė tuberkuliozės reaktyvacijos atvejų. Kai kuriems pacientams, kurie buvo sėkmingai gydyti dėl aktyvios tuberkuliozės, vartojant adalimumabą vėl išsivystė tuberkuliozė.

Pacientams būtina nurodyti, kad kreiptųsi į gydytoją, jeigu Amsparity gydymo metu arba po jo pasireiškia tuberkuliozinei infekcijai būdingų požymių arba simptomų (pvz., nepraeinantis kosulys, išsekimas ir (arba) sumažėjęs kūno svoris, subfebrilus karščiavimas, apatija).

Kitos oportunistinės infekcijos

Adalimumabą vartojantiems pacientams buvo pastebėti oportunistinių infekcijų atvejai, įskaitant invazines grybelines infekcijas. Pacientams, gydomiems TNF - antagonistais, šios infekcijos nebuvo laiku nustatytos, todėl laiku neskirtas tinkamas gydymas ir kai kurie atvejai baigėsi mirtimi.

Jeigu pacientui pasireiškia tokie požymiai ir simptomai kaip karščiavimas, bendrasis negalavimas, svorio kritimas, prakaitavimas, kosulys, dusulys ir (arba) plaučių infiltratai arba kitos rimtos sisteminės ligos (esant šokui arba be jo), reikia įtarti invazinę grybelinę infekciją ir nedelsiant nutraukti gydymą Amsparity. Šiems pacientams diagnozę nustatyti ir empirinį priešgrybelinį gydymą skirti reikia pasikonsultavus su gydytoju, turinčiu patirties invazinių grybelinių infekcijų gydymo srityje.

Hepatito B reaktyvacija

TNF antagonistą, įskaitant ir adalimumabą, vartojantiems pacientams, kurie yra lėtiniai viruso nešiotojai (t. y. jiems nustatytas paviršinis antigenas), pasitaikė hepatito B reaktyvacijos atvejų. Kai kurie atvejai baigėsi mirtimi. Prieš pradėdant gydyti Amsparity pacientus reikia ištirti dėl

HBV infekcijos. Pacientams, kuriems nustatytas teigiamas hepatito B infekcijos tyrimo rezultatas, rekomenduojama pasitarti su gydytoju, turinčiu hepatito B gydymo patirties.

HBV nešiotojus, kuriuos reikia gydyti Amsparity, gydymo metu ir keletą mėnesių po gydymo nutraukimo reikia nuolat atidžiai stebėti, ar nėra aktyvios HBV infekcijos požymių ir simptomų. Apie pacientų, HBV nešiotojų, gydymą TNF antagonistais kartu su priešvirusiniais vaistais, siekiant išvengti HBV reaktyvacijos, tinkamų duomenų nėra. Pacientams, kuriems nustatyta HBV reaktyvacija, gydymą Amsparity reikia nutraukti ir pradėti veiksmingą priešvirusinį gydymą bei atitinkamą palaikomąjį gydymą.

Neurologiniai reiškiniai

TNF antagonistai, įskaitant adalimumabą, retais atvejais siejami su centrinės nervų sistemos demielinizuojančių ligų, įskaitant išsėtinę sklerozę ir optinį neuritą, periferinės nervų sistemos demielinizuojančių ligų, įskaitant *Guillain-Barre* sindromą, klinikinių požymių atsiradimu arba paūmėjimu ir (arba) šioms ligoms būdingų požymių, nustatomų rentgenografiniais tyrimais, atsiradimu. Vaistą skiriantys specialistai turi gerai pasvarstyti, ar skirti Amsparity pacientams, kuriems yra ar neseniai atsirado demielinizuojančių centrinės ar periferinės nervų sistemos sutrikimų; pasireiškus kuriam nors iš šių sutrikimų reikia apsvarstyti gydymo Amsparity nutraukimą. Yra žinomas ryšys tarp vidurinio uveito ir demielinizuojančių centrinės nervų sistemos sutrikimų. Pacientams, sergantiems neinfekciniu viduriniu uveitu, prieš pradėdant gydymą Amsparity ir reguliariai gydymo metu reikia atlikti neurologinį įvertinimą nustatant, ar nėra ir ar nesivysto centrinės nervų sistemos demielinizuojančių sutrikimų.

Alerginės reakcijos

Klinikinių tyrimų metu pastebėta retų su adalimumabo vartojimu susijusių sunkių alerginių reakcijų. Taip pat klinikinių tyrimų metu nedažnai pasitaikė nesunkių su adalimumabo vartojimu susijusių alerginių reakcijų. Tyrimo metu gauta pranešimų apie sunkias alergines reakcijas, įskaitant anafilaksiją, pasireiškusias po adalimumabo vartojimo. Pasireiškus anafilaksinei arba kitokiai sunkiai alerginei reakcijai, Amsparity vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir pradėti tinkamą gydymą.

Imunosupresija

Tiriant 64 pacientus, sergančius reumatoidiniu artritu ir gydomus adalimumabu, uždelsto tipo padidėjusio jautrumo slopinimo, imunoglobulinų kiekio mažėjimo arba efektorinių T-, B-, NK ląstelių, monocitų / makrofagų bei neutrofilų skaičiaus pokyčių nepastebėta.

Piktybiniai navikai ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Klinikinių TNF antagonistų tyrimų kontroliuojamos fazės metu TNF antagonisto gavusiems pacientams nustatyta daugiau piktybinių ligų, įskaitant limfomą, palyginti su kontrolinės grupės pacientais. Visgi jų buvo retai. Poregistraciniu laikotarpiu gauta pranešimų apie leukemijos atvejus, nustatytus gydant TNF - antagonistais. Didesnė limfomos ir leukemijos foninė rizika kyla reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, kuriems yra įsisenėjusi, labai aktyvi uždegiminė liga, kas apsunkina rizikos įvertinimą. Dabartinėmis žiniomis, TNF antagonistu gydomiems pacientams negalima atmesti limfomų, leukemijos ir kitų piktybinių procesų rizikos.

Poregistraciniu laikotarpiu gauta pranešimų apie piktybines ligas (kartais mirtinas), išsivysčiusias vaikams, paaugliams ir jaunuoliams (iki 22 metų amžiaus), gydytiems TNF - antagonistais, įskaitant ir adalimumabą, kai gydymas pradėtas būnant ≤ 18 metų amžiaus. Maždaug puse atvejų nustatytos limfomos. Kitais atvejais nustatyta labai įvairių piktybinių ligų, įskaitant retas piktybines ligas, paprastai susijusias su imunosupresija. Piktybinių ligų išsivystymo rizikos vaikams ir paaugliams, gydomiems TNF - antagonistais, atmesti negalima.

Poregistraciniu laikotarpiu pranešta apie retus adalimumabą vartojusiems pacientams išsivysčiusios hepatospleninės T-ląstelių limfomos atvejus. Šio reto T-ląstelių limfomos tipo ligos eiga labai agresyvi

ir paprastai baigiasi mirtimi. Kai kurie su adalimumabu vartojimu susiję hepatospleninės T-ląstelių limfomos atvejai pasireiškė jauniems suaugusiems pacientams, kurie uždegiminei žarnų ligai gydyti kartu vartojo azatiopriną ar 6-merkaptopuriną. Reikia atidžiai apsvarstyti galimą riziką kartu su adalimumabu skiriant azatiopriną arba 6-merkaptopuriną. Hepatospleninės T-ląstelių limfomos išsivystymo rizikos pacientams, gydomiems Amsparity, atmesti negalima (žr. 4.8 skyrių).

Neatlikta tyrimų, kuriuose dalyvautų piktybinėmis ligomis sirgę pacientai arba pacientai, kuriems gydymas adalimumabu būtų tęsiamas po piktybinės ligos išsivystymo. Todėl būtina imtis papildomų atsargumo priemonių, jeigu numatoma adalimumabu gydyti šiuos pacientus (žr. 4.8 skyrių).

Prieš pradėdant gydymą Amsparity ir jo metu, visus pacientus, ypač anksčiau intensyviai gydytus imunosupresantais, arba pacientus, sergančius psoriaze ir anksčiau gydytus PUVA, reikia ištirti dėl nemelanominio odos vėžio. Gauta pranešimų apie melanomą ir Merkelio ląstelių karcinomą, išsivysčiusias pacientams, gydytiems TNF-antagonistais, įskaitant adalimumabą (žr. 4.8 skyrių).

Tiriamąjį klinikinį tyrimą metu, kuriame buvo vertintas kito TNF-antagonisto infliksimabo skyrimas pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkia lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) forma, buvo gauta pranešimų apie didesnę piktybinių navikų (dažniausiai plaučių ar galvos bei kaklo srities) atvejų skaičių infliksimabu gydytiems pacientams, palyginti su kontrolės grupe. Visi pacientai daug rūkė, todėl sergantiems LOPL, o taip pat pacientams, kuriems kyla didesnė piktybinių ligų rizika dėl dažno rūkymo, reikia atsargiai skirti bet kuriuos TNF-antagonistus.

Pagal turimus duomenis nežinoma, ar gydymas adalimumabu turi įtakos displazijos arba storosios žarnos vėžio išsivystymo rizikai. Visi opinio kolito sergantys pacientai, kuriems kyla didesnė displazijos arba storosios žarnos karcinomos rizika (pvz., pacientai, sergantys lėtiniu opinio kolitu arba pradiniu sklerotiniu cholangitu), arba pacientai, anksčiau sirgę displazija arba storosios žarnos karcinoma, prieš gydymą ir per visą ligos eigą turi būti reguliariai tikrinami dėl displazijos. Šis vertinimas turi apimti kolonoskopiją ir biopsijas laikantis vietinių rekomendacijų.

Hematologinės reakcijos

Gauta pranešimų apie retus pancitopenijos atvejus, įskaitant aplastinę anemiją, gydant TNF-antagonistais. Gydant adalimumabu pranešta apie nepageidaujamus reiškinius hematologinėje sistemoje, įskaitant mediciniškai reikšmingą citopeniją (pvz., trombocitopeniją, leukopeniją). Visiems Amsparity vartojantiems pacientams reikia patarti skubiai kreiptis į gydytojus, jeigu atsiranda įtariamų kraujo diskrazijų požymių ar simptomų (pvz., užsitęsęs karščiavimas, mėlynų atsiradimas, kraujavimas, blyškumas). Pacientams, kuriems patvirtinama reikšminga hematologinė patologija, gydymą Amsparity reiktų nutraukti.

Vakcinacija

Antikūnų atsakas į vakcinaciją standartine 23-valente pneumokokine vakcina ir gripo trivalente vakcina tyrime su 226 suaugusiais tiriamaisiais, sergančiais reumatoidiniu artritu ir gydytais adalimumabu arba placebo, buvo panašus. Nėra duomenų apie antrinę infekcijos perdavimą adalimumabą vartojantiems pacientams, paskiepytiems gyvosiomis vakcinomis.

Prieš pradėdant adalimumabu gydyti vaikus, esant galimybei rekomenduojama paskiepyti visomis rekomenduojamomis vakcinomis pagal galiojantį skiepavimo planą.

Adalimumabą vartojančius pacientus skiepyti galima, išskyrus skiepimą gyvosiomis vakcinomis. Nerekomenduojama skiepyti gyvosiomis vakcinomis (pvz., BCG vakcina) kūdikių, turėjusių kontaktą su adalimumabu intrauteriniame laikotarpyje 5 mėnesius nuo paskutinės motinai nėštumo metu skirtos adalimumabo injekcijos.

Stazinis širdies nepakankamumas

Kito TNF-antagonisto klinikinių tyrimų metu stebėtas stazinio širdies nepakankamumo paūmėjimas ir padidėjęs mirštamumas dėl stazinio širdies nepakankamumo. Taip pat gauta pranešimų apie adalimumabą vartojantiems pacientams paūmėjusį stazinį širdies nepakankamumą. Amsparity reikia atsargiai skirti pacientams, turintiems nesunkus širdies nepakankamumas (I/II klasės pagal NYHA). Amsparity negalima skirti sergant vidutinio sunkumo arba sunkiu širdies nepakankamumu (žr. 4.3 skyrių). Pacientams, kuriems išsivystė stazinis širdies nepakankamumas arba paūmėjo jo požymiai, gydymą Amsparity reikia nutraukti.

Autoimuniniai procesai

Gydant Amsparity gali susidaryti autoimuninių antikūnų. Nežinoma, ar ilgalaikis adalimumabo vartojimas turi įtakos autoimuninių ligų išsivystymui. Jeigu po gydymo Amsparity pacientui pasireiškia į vilkligės sindromą panašūs simptomai ir nustatoma teigiama antikūnų reakcija prieš dvigrandę DNR, tai daugiau gydyti Amsparity negalima (žr. 4.8 skyrių).

Biologinių LMARV (ligos eigą modifikuojančių antireumatinių vaistų) arba TNF antagonistų vartojimas kartu

Klinikinių tyrimų metu, kai anakinra vartotas kartu su kitu TNF antagonistu etanerceptu, stebėtos sunkios infekcijos be papildomos klinikinės naudos, palyginti su vien etanercepto vartojimu. Atsižvelgiant į nepageidaujamų reiškinių, stebėtų vartojant etanercepto ir anakinros derinį, pobūdį, panašus toksinis poveikis gali pasireikšti ir vartojant anakinrą su kitais TNF antagonistais. Todėl nerekomenduojama skirti adalimumabo ir anakinros derinio (žr. 4.5 skyrių).

Adalimumabą vartoti kartu su kitais biologiniais LMARV (pvz., anakinra ir abataceptu) arba kitais TNF antagonistais nerekomenduojama, remiantis galima infekcijų rizika, įskaitant sunkias infekcijas, o taip pat dėl kitų galimų farmakologinių sąveikų (žr. 4.5 skyrių).

Chirurgija

Yra mažai patirties apie chirurginių procedūrų saugumą pacientams, gydomiems adalimumabu. Planuojant chirurginę procedūrą reikia atsižvelgti į ilgą adalimumabo pusinės eliminacijos periodą. Amsparity vartojantį pacientą, kuriam reikia chirurginės intervencijos, būtina atidžiai stebėti dėl galimų infekcijų ir, joms pasireiškus, imtis tinkamų priemonių. Yra mažai saugumo patirties pacientams, kuriems vartojant adalimumabą, buvo atliekama artroplastika.

Plonosios žarnos obstrukcija

Atsako į Krono ligos gydymą nebuvimas gali rodyti, kad yra nejudančių fibrozinių susiaurėjimų, kuriuos gali reikėti gydyti chirurginiu būdu. Turimi duomenys rodo, kad adalimumabas susiaurėjimų būklės nepablogina ir jų nesukelia.

Senyvi pacientai

Sunkių infekcijų dažnis vyresniems kaip 65 metų amžiaus adalimumabą vartojantiems pacientams buvo didesnis (3,7 %) nei jaunesniems kaip 65 metų amžiaus pacientams (1,5 %). Kai kurios jų baigėsi mirtimi. Gydant senyvus žmones ypatingą dėmesį reikia skirti infekcijų rizikai.

Vaikų populiacija

Žr. anksčiau pateiktą poskyrį „Vakcinacija“.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Polisorbatas

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra polisorbato 80. Kiekviename 0,8 ml vienadoziame flakone su 40 mg/0,8 ml Amsparity injekcinio tirpalo yra 0,16 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,2 mg/ml polisorbato 80. Polisorbatas 80 gali sukelti padidėjusio jautrumo reakcijų.

Natris

Šio vaistinio preparato 0,8 ml dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Adalimumabas tirtas su pacientais, sirgusiais reumatoidiniu artritu, jaunatviniu idiopatinio poliartritu ir psoriaziniu artritu bei vartojusiais adalimumabą monoterapijai bei kartu su metotreksatu. Lyginant su adalimumabo monoterapija, antikūnų susidarė mažiau, kai šio vaistinio preparato vartota kartu su metotreksatu. Skiriant adalimumabą be metotreksato, susidarė daugiau antikūnų, padidėjo adalimumabo klirensas ir sumažėjo jo veiksmingumas (žr. 5.1 skyrių).

Nerekomenduojama vartoti Amsparity ir anakinros derinio (žr. 4.4 skyrių „Biologinių LMARV arba TNF antagonistų vartojimas kartu“).

Nerekomenduojama vartoti Amsparity ir abatacepto derinio (žr. 4.4 skyrių „Biologinių LMARV arba TNF antagonistų vartojimas kartu“).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterys turi taikyti tinkamą kontracepcijos metodą nėštumui išvengti Amsparity vartojimo metu ir dar mažiausiai penkis mėnesius po paskutiniosios šio vaistinio preparato dozės.

Nėštumas

Dideliam skaičiui (maždaug 2 100) prospektyviai surinktų nėštumo atvejų, kai nėštumo metu buvo vartojamas adalimumabas ir nėštumas baigėsi gyvagimio gimimu su žinoma jo sveikatos būkle, įskaitant daugiau kaip 1 500 nėštumo atvejų, kai adalimumabas buvo vartojamas pirmąjį nėštumo trimestrą, didesnio, nei įprastai, naujagimių apsigimimų dažnio nenustatyta.

I prospektyvų kohortinį registrą buvo atrinktos 257 moterys, sergančios reumatoidiniu artritu (RA) arba Krono liga (KL), vartojusios adalimumabą bent pirmojo trimestro metu, ir 120 adalimumabo nevartojusių moterų, sergančių RA arba KL. Pagrindinis vertinimo kriterijus buvo reikšmingų apsigimimų, nustatytų kūdikio gimimo metu, dažnis. Nėštumų skaičius, kai gimė mažiausiai vienas gyvas kūdikis su reikšmingu apsigimimu, buvo 6 iš 69 (8,7 %) adalimumabą vartojusių moterų, sergančių RA, ir 5 iš 74 (6,8 %) adalimumabo nevartojusių moterų, sergančių RA (nekoreguotasis šansų santykis: 1,31; 95 % pasikliautinis intervalas (PI): 0,38–4,52) ir 16 iš 152 (10,5 %) adalimumabą vartojusių moterų, sergančių KL, bei 3 iš 32 (9,4 %) adalimumabo nevartojusių moterų, sergančių KL (nekoreguotasis šansų santykis: 1,14; 95 % PI: 0,31–4,16). Bendrai vertinant RA ir KL sergančias moteris, koreguotasis šansų santykis (atsižvelgiant į skirtumus pradinio vertinimo metu) buvo 1,10 (95 % PI: 0,45–2,73). Nebuvo nustatyta aiškių skirtumų, vertinant adalimumabą vartojusių ir jo nevartojusių moterų antrinius vertinimo kriterijus: spontaninius persileidimus, nereikšmingas anomalijas, priešlaikinius gimdymus, naujagimių svorį ir sunkias ar oportunistines infekcijas. Apie negyvagimius arba piktybinius navikus nebuvo pranešta. Duomenų interpretavimui gali turėti įtakos tyrimo metodologiniai apribojimai, įskaitant mažą tiriamųjų imtį ir tai, kad nebuvo taikytas atsitiktinio kodavimo metodas.

Toksiškumo vystymuisi tyrimų, atliktų su beždžionėmis, metu nepastebėta toksiškumo patelei, taip pat embriotoksiškumo ar teratogeniškumo požymių. Ikiklinikinių duomenų apie adalimumabo poveikį postnataliniam toksiškumui nėra (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumo laikotarpiu vartojamas adalimumabas dėl TNF α slopinimo gali trikdyti normalų naujagimių imuninį atsaką. Adalimumabą nėštumo metu galima vartoti, tik jeigu būtinai reikia.

Adalimumabas gali pereiti per placentą į kraujo serumą naujagimiams, kurių motinos buvo gydytos adalimumabu. Todėl tokiems kūdikiams gali kilti didesnė infekcijos rizika. Kūdikių, kurie būdami gimdoje buvo paveikti adalimumabo, nerekomenduojama skiepyti gyvomis vakcinomis (pvz., BCG vakcina) 5 mėnesius nuo paskutinės adalimumabo injekcijos motinai nėštumo metu.

Žindymas

Paskelbtuose literatūros šaltiniuose pateikiama ribota informacija apie tai, kad labai maža adalimumabo koncentracija išsiskiria į motinos pieną. Galimas adalimumabo kiekis motinos piene atitinka nuo 0,1 % iki 1 % adalimumabo koncentracijos motinos kraujo serume. Per burną suvartoti imunoglobulino G baltymai žarnyne suskaidomi, todėl jų biologinis prieinamumas mažas. Poveikio žindomiems naujagimiams ar kūdikiams nesitikima, todėl Amsparity galima vartoti žindymo laikotarpiu.

Vaisingumas

Ikiklinikinių duomenų apie adalimumabo poveikį vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Adalimumabas gali silpnai veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vartojant Amsparity gali atsirasti galvos sukimasis ir regos sutrikimas (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Adalimumabas tirtas su 9 506 pacientais iki 60 mėnesių arba ilgesnių pagrindinių kontroliuojamų tyrimų ir atviros fazės tyrimų metu. Šiuose tyrimuose dalyvavo pacientai, sergantys reumatoidiniu artritu, kurių ligos eiga trumpalaikė arba užsitęsusi; jaunatviniu idiopatininiu artritu (jaunatviniu idiopatininiu poliartritu ir su entezitu susijusiu artritu) ir pacientai, sergantys ašiniu spondiloartritu (ankilozuojančiu spondilitu, ašiniu spondiloartritu be radiologinių AS požymių), psoriazinio artritu, Krono liga, opiniu kolitu, psoriaze, supūliavusiu hidradenitu ir uveitu. Į pagrindinius kontroliuojamus tyrimus buvo įtraukti 6 089 pacientai, vartoję adalimumabą, ir 3 801 pacientas, vartojęs placebo arba aktyvų palyginamąjį preparatą kontroliuojamojo periodo metu.

Dvigubai koduotos kontroliuojamos pagrindinių tyrimų fazės metu dėl nepageidajamų reiškinių gydymą nutraukė 5,9 % adalimumabą vartojusių pacientų ir 5,4 % pacientų, vartojusių kontrolinį vaistinį preparatą.

Dažniausiai pranešta apie šias nepageidajamas reakcijas: infekcijas (pvz., nazofaringitą, viršutinių kvėpavimo takų infekciją ir sinusitą), reakcijas injekcijos vietoje (eritemą, niežulį, hemoragiją, skausmą arba tinimą), galvos skausmą bei raumenų ir kaulų skausmą.

Gauta pranešimų apie sunkias nepageidajamas reakcijas, pasireiškusias vartojant adalimumabą. Naviko nekrozės faktoriaus (TNF) antagonistai, tokie kaip adalimumabas, paveikia imuninę sistemą, ir jų vartojimas gali turėti įtakos organizmo gynybai prieš infekciją ir vėžį. Vartojant adalimumabą taip pat gauta pranešimų apie mirtinas ir gyvybei pavojingas infekcijas (įskaitant sepsį, oportunistines

infekcijas ir tuberkuliozę), hepatito B (HBV) reaktyvaciją ir įvairias piktybines ligas (įskaitant leukemiją, limfomą ir hepatospleninę T-ląstelių limfomą [HSTCL]).

Taip pat pranešta apie sunkias hematologines, neurologines ir autoimunines reakcijas, įskaitant ir retus pranešimus apie pancitopeniją, aplazinę anemiją, centrinės ir periferinės nervų sistemos nervų mielinio dangalo nykimo reiškinius ir pranešimus apie vilkligę, su vilklige susijusias būkles ir Stivenso-Džonsono (angl. *Stevens-Johnson*) sindromą.

Vaikų populiacija

Paprastai nepageidaujamų reiškinių vaikams dažnis ir tipas buvo toks pats, kaip ir suaugusiesiems.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau pateiktas nepageidaujamų reakcijų sąrašas pagrįstas klinikinių tyrimų ir poregistracinio laikotarpio patirtimi. Reakcijos yra išvardytos žemiau pateiktoje 7 lentelėje pagal organų sistemų klases ir dažnį: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. Nurodytas dažniausiai registruotas nepageidaujamas poveikis vaisto vartojant įvairioms indikacijoms. Žvaigždutė (*) stulpelyje „Organų sistemų klasės“ rodo, kad daugiau informacijos pateikiama 4.3, 4.4 ir 4.8 skyriuose.

7 lentelė. Nepageidaujamas poveikis

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos*	Labai dažnas	Kvėpavimo takų infekcijos (įskaitant viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų infekciją, pneumoniją, sinusitą, faringitą, nazofaringitą ir <i>Herpes</i> viruso sukeltą pneumoniją)
	Dažnas	Sisteminės infekcijos (įskaitant sepsį, kandidamikozę ir gripą), virškinimo trakto infekcijos (įskaitant virusinį gastroenteritą), odos ir minkštųjų audinių infekcijos (įskaitant paronichiją, celiulitą, impetigo, nekrozuojantį fasciitą ir juostinę pūslelinę), ausų infekcijos, burnos ertmės infekcijos (įskaitant <i>herpes simplex</i> , burnos ertmės <i>herpes</i> ir dantų infekcijas), lytinių takų infekcijos (įskaitant vulvovaginalinę grybelinę infekciją), šlapimo takų infekcijos (įskaitant pielonefritą), grybelinės infekcijos, sąnarių infekcijos

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
	Nedažnas	Neurologinės infekcijos (įskaitant virusinį meningitą), oportunistinės infekcijos ir tuberkuliozė (įskaitant kokcidioidomikozę, histoplazmozę ir <i>Mycobacterium avium</i> sukeltą kompleksinę infekciją), bakterinės infekcijos, akių infekcijos, divertikulitas ¹
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatiksinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)*	Dažnas	Odos vėžys, išskyrus melanomą (įskaitant bazalinių ląstelių karcinomą ir plokščią ląstelių karcinomą), gerybinė neoplazma
	Nedažnas	Limfoma**, dauginė organų neoplazma (įskaitant krūtų vėžį, plaučių vėžį ir skydliaukės neoplazmą), melanoma**
	Retas	Leukemija ¹
	Dažnis nežinomas	Hepatospleninė T ląstelių limfoma ¹ , Merkelio ląstelių karcinoma (neuroendokrininė odos karcinoma) ¹ , Kapoši sarkoma
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai*	Labai dažnas	Leukopenija (įskaitant neutropeniją ir agranulocitozę), anemija
	Dažnas	Leukocitozė, trombocitopenija
	Nedažnas	Idiopatinė trombocitopeninė purpura
	Retas	Pancitopenija
Imuninės sistemos sutrikimai*	Dažnas	Padidėjusio jautrumo reakcijos, alergijos (įskaitant sezonines alergijas)
	Nedažnas	Sarkoidozė ¹ , vaskulitas
	Retas	Anafilaksinė reakcija ¹
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažnas	Lipidų kiekio padidėjimas
	Dažnas	Hipokalemija, šlapimo rūgšties kiekio padidėjimas, nenormalus natrio kiekis kraujyje, hipokalcemija, hiperglikemija, hipofosfatemija, dehidratacija

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Psichikos sutrikimai	Dažnas	Nuotaikos svyravimai (įskaitant depresiją), nerimas, nemiga
Nervų sistemos sutrikimai*	Labai dažnas	Galvos skausmas
	Dažnas	Parestezijos (įskaitant hipesteziją), migrena, nervų šaknelių užspaudimas
	Nedažnas	Galvos smegenų kraujagyslių sutrikimas ¹ , tremoras, neuropatija
	Retas	Išsėtinė sklerozė, mielininio dangalo sutrikimai (pvz., optinis neuritas, <i>Guillain-Barre</i> sindromas) ¹
Akių sutrikimai	Dažnas	Regėjimo blogėjimas, konjunktyvitas, blefaritas, akių tinimas
	Nedažnas	Dvejinimasis akyse
Ausų ir labirintų sutrikimai	Dažnas	Svaigulys
	Nedažnas	Kurtumas spengimas ausyse
Širdies sutrikimai*	Dažnas	Tachikardija
	Nedažnas	Miokardo infarktas ¹ , aritmija, kongestinis širdies nepakankamumas
	Retas	Širdies sustojimas
Kraujagyslių sutrikimai	Dažnas	Hipertenzija, karščio pylimas, hematoma
	Nedažnas	Aortos aneurizma, arterijų okliuzija, tromboflebitas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai*	Dažnas	Astma, dusulys, kosulys
	Nedažnas	Plaučių embolija ¹ , intersticinė plaučių liga, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, pneumonitas, skystis pleuroje ¹
	Retas	Plaučių fibrozė ¹

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Pilvo skausmas, pykinimas ir vėmimas
	Dažnas	VT kraujavimas, dispepsija, gastroezofaginio reflukso liga, sausumo sindromas
	Nedažnas	Pankreatitas, rijimo sutrikimas, veido edema
	Retas	Žarnyno perforacija ¹
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai*	Labai dažnas	Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas
	Nedažnas	Cholecistitas ir tulžies pūslės akmenligė, kepenų steatozė, bilirubino kiekio padidėjimas
	Retas	Hepatitis hepatito B reaktyvacija ¹ autoimuninis hepatitis ¹
	Dažnis nežinomas	Kepenų nepakankamumas ¹
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas	Bėrimas (įskaitant besilupantį bėrimą),
	Dažnas	Psoriazės pablogėjimas arba naujas proveržis (įskaitant delnų ir pėdų pustulinę žvynelinę) ¹ , dilgėlinė, kraujosruvos (įskaitant ir purpurą), dermatitas (įskaitant egzemą), nagų lūžinėjimas, padidėjęs prakaitavimas, alopecija ¹ , niežulys
	Nedažnas	Naktinis prakaitavimas, randas
	Retas	Daugiaformė eritema ¹ , Stivenso-Džonsono sindromas ¹ , angioneurozinė edema ¹ , odos vaskulitas ¹ , lichenoidinė odos reakcija ¹
	Dažnis nežinomas	Dermatomiozito simptomų pablogėjimas ¹
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas	Kaulų ir raumenų skausmas
	Dažnas	Raumenų spazmai (įskaitant kreatinfosfokinazės kiekio padidėjimą kraujyje)
	Nedažnas	Rabdomiolizė, sisteminė raudonoji vilkligė
	Retas	Į vilkligę panašus sindromas ¹
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažnas	Inkstų funkcijos pažeidimas, hematurija

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
	Nedažnas	Naktinis šlapinimasis
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Nedažnas	Erekcijos sutrikimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai*	Labai dažnas	Reakcija injekcijos vietoje (įskaitant eritemą injekcijos vietoje)
	Dažnas	Krūtinės skausmas, edema, karščiavimas ¹
	Nedažnas	Uždegimas
Tyrimai*	Dažnas	Koaguliacijos ir kraujavimo laiko sutrikimai (įskaitant pailgėjusį aktyvintą dalinį tromboplastino laiką), teigiami autoantikūnų tyrimai (įskaitant antikūnus prieš dvigrandę DNR), laktatdehidrogenazės kiekio kraujyje padidėjimas
	Dažnis nežinomas	Padidėjęs kūno svoris ²
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Dažnas	Pablogėjęs gijimas

* papildoma informacija pateikta 4.3, 4.4 ir 4.8 skyriuose

** įskaitant atvirus tęstinius tyrimus

¹ įskaitant spontaninių pranešimų duomenis

² per 4–6 mėnesių gydymo laikotarpį vidutinis kūno svorio pokytis nuo pradinio svorio vartojant adalimumabą suaugusiems svyravo nuo 0,3 kg iki 1,0 kg, palyginti su svorio pokyčio svyravimu nuo -0,4 kg iki 0,4 kg vartojant placebą. Svorio padidėjimas 5–6 kg taip pat nustatytas atliekant ilgalaikius tęstinius tyrimus, kai vidutinė vaistinio preparato ekspozicija buvo maždaug 1–2 metai ir nebuvo kontrolinės grupės, ypač Krono liga ir opinio kolito sergantiems pacientams. Šį poveikį lemiantis mechanizmas yra neaiškus, tačiau galėtų būti siejamas su adalimumabo priešūždegiminiu poveikiu.

Supūliavęs hidradenitas

Saugumo duomenys pacientams, sergantiems supūliavusiu hidradenitu, gydomiems adalimumabu kiekvieną savaitę, atitiko žinomus adalimumabo saugumo duomenis.

Uveitas

Uveitu sergančių ir adalimumabą kas antrą savaitę vartojančių pacientų saugumo duomenys atitiko žinomus adalimumabo saugumo duomenis.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašas

Reakcijos injekcijos vietoje

Pagrindinių kontroliuojamų vaikų ir suaugusiųjų tyrimų metu 12,9 % adalimumabą vartojusių pacientų pasireiškė reakcijų injekcijos vietoje (paraudimas ir (arba) niežėjimas, kraujosruva, skausmas arba tinimas), palyginti su 7,2 % pacientų, vartojusių placebą arba aktyvią kontrolę. Dėl reakcijų injekcijos vietoje paprastai vaistinio preparato vartojimo nutraukti nereikėjo.

Infekcijos

Pagrindinių kontroliuojamų suaugusiųjų ir vaikų tyrimų metu adalimumabą vartojusiems pacientams pasireiškusių injekcijų dažnis buvo 1,51 infekcijų atvejų per paciento metus ir 1,46 atvejų per paciento metus vartojusiems placebą ir aktyvią kontrolę. Dažniausiai pasireiškė nazofaringitas, viršutinių

kvėpavimo takų infekcija ir sinusitas. Dauguma pacientų, pasveikę po infekcijos, tęsė adalimumabo vartojimą.

Sunkių infekcijų dažnis siekė 0,04 atvejo per paciento metus adalimumabą vartojusiems pacientams ir 0,03 atvejo per paciento metus vartojusiems placebo ir aktyvią kontrolę pacientams.

Kontroliuojamų ir atviros fazės suaugusiųjų ir vaikų tyrimų, atliktų su adalimumabu, metu pranešta apie sunkias infekcijas (įskaitant mirtinas infekcijas, kurios pasitaikė retai), tarp jų buvo stebimi tuberkuliozės atvejai (įskaitant miliarinę ir ekstrapulmoninę lokalizacijos tuberkuliozę) bei invazinės oportunistinės infekcijos (pvz., diseminuota ar ekstrapulmoninė histoplazmozė, blastomikozė, kokcidioidomikozė, pneumocistinė infekcija, kandidamikozė, aspergiliozė ir listeriozė). Dauguma tuberkuliozės atvejų pasireiškė per pirmuosius aštuonis mėnesius nuo gydymo pradžios ir gali reikšti latentinės ligos recidyvą.

Piktybiniai navikai ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Vykdam adalimumabo tyrimą su jaunatviniu idiopatinio artritu (jaunatviniu idiopatinio poliartritu ir su entezitu susijusiu artritu) sergančiais pacientais, piktybinių navikų nebuvo stebėta 249 pediatriiniams pacientams per 655,6 paciento metus. Be to, adalimumabo tyrimų su Krono liga sergančiais vaikais metu nebuvo stebėta jokių piktybinių ligų 192 vaikams per 498,1 paciento metus. Adalimumabo tyrimo su lėtine plokšteline psoriaze sergančiais vaikais metu 77 pacientams vaikams per 80,0 paciento metų nebuvo stebėta jokių piktybinių ligų. Vykdam adalimumabo tyrimą su opiniu kolitu sergančiais vaikais, piktybinių susirgimų nebuvo stebėta 93 vaikams per 65,3 paciento ekspozicijos metus. Adalimumabo tyrimo su uveitu sergančiais pacientais vaikais metu nebuvo stebėta jokių piktybinių ligų 60 vaikų per 58,4 pacientų metų.

Vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu reumatoidiniu artritu, ankilozuojančiu spondilitu, ašiniu spondiloartritu be radiologinių AS požymių, psoriazinio artritu, psoriaze, supūliavusiu hidradenitu, Krono liga, opiniu kolitu ir uveitu sergantys suaugusieji dalyvavo pagrindiniuose bent 12 savaičių trukmės adalimumabo tyrimuose, kurių kontroliuojamųjų fazių metu stebėtas nelimfominių piktybinių navikų ir nemelanominio odos vėžio dažnis (95 % pasikliautinis intervalas) siekė 6,8 (4,4; 10,5) per 1 000 paciento metų, tiriant 5 291 adalimumabą vartojantį pacientą, palyginti su 6,3 (3,4; 11,8) dažniu per 1 000 paciento gyvenimo metų tarp 3 444 kontrolinės grupės pacientų (vidutinė gydymo adalimumabu trukmė buvo 4,0 mėnesiai, o kontrolinės grupės pacientų – 3,8 mėnesio). Adalimumabu gydytiems pacientams nemelanominio odos vėžio dažnis (95 % pasikliautinis intervalas) buvo 8,8 (6,0; 13,0) per 1 000 paciento metų ir 3,2 (1,3; 7,6) per 1 000 paciento metų kontrolės grupėje. Iš šių odos vėžio atvejų, plokščiakūstelinės karcinomos dažnis (95 % pasikliautinis intervalas) adalimumabo grupėje buvo 2,7 (1,4; 5,4) per 1 000 paciento metų ir 0,6 (0,1; 4,5) per 1 000 paciento metų kontrolės grupėje. Limfomų dažnis (95 % pasikliautinis intervalas) adalimumabo grupėje buvo 0,7 (0,2; 2,7) per 1 000 paciento metų ir 0,6 (0,1; 4,5) per 1 000 paciento metų kontrolės grupėje.

Kartu apibendrinant šių tyrimų kontroliuojamųjų fazių ir tebevykstančių bei baigtų atvirųjų tyrimų, kurių vidutinė trukmė yra maždaug 3,3 metų, duomenis, gautus tiriant 6427 pacientus per daugiau kaip 26 439 paciento gydymo metus, stebėtas kitų nei limfoma piktybinių navikų ir nemelanominio odos vėžio dažnis buvo maždaug 8,5 per 1 000 paciento metų. Stebėtas nemelanominio odos vėžio dažnis siekė apie 9,6 per 1 000 paciento metų, o limfomų dažnis – apie 1,3 per 1 000 paciento metų.

Poregistraciniu laikotarpiu nuo 2003 m. sausio mėn. iki 2010 m. gruodžio mėn. daugiausiai reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams spontaniškai praneštų piktybinių ligų dažnis siekė maždaug 2,7 per 1 000 paciento gydymo metų. Spontaniškai pranešto nemelanominio odos vėžio ir limfomų dažnis atitinkamai siekė apie 0,2 ir 0,3 per 1 000 paciento gydymo metų (žr. 4.4 skyrių).

Poregistraciniu laikotarpiu pranešta apie retus adalimumabą vartojusiems pacientams išsivysčiusios hepatospleninės T - ląstelių limfomos atvejus (žr. 4.4 skyrių).

Reumatoidinio artrito I–V tyrimų metu pacientams kartotinai buvo tiriami pacientų serumo mėginiai dėl autoantikūnų. Per šiuos tyrimus iš pacientų, kurių pradiniai testai dėl autoantikūnų buvo neigiami, po 24 savaičių teigiami jų titrai nustatyti 11,9 % adalimumabą vartojusių pacientų ir 8,1 % placebą bei aktyvią kontrolę vartojusių pacientų. Visų reumatoidinio artrito ir psoriazinio artrito tyrimų metu dviems pacientams iš 3 441, vartojusio adalimumabą, pasireiškė klinikinių požymių, rodančių naujai prasidėjusį į vilkligę panašų sindromą. Pacientų būklė nutraukus gydymą pagerėjo. Nė vienam pacientui neišsivystė vilkliginio nefrito ar centrinės nervų sistemos pažeidimo požymių.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Kontroliuojamuose 3 fazės adalimumabo klinikiniuose tyrimuose su reumatoidiniu artritu ir psoriazinio artritu sergančiais pacientais, kurių liga kontroliuojama 4–104 savaičių laikotarpi, ALT koncentracijos padidėjimas $\geq 3 \times$ VNR nustatytas 3,7 % adalimumabu gydytų pacientų ir 1,6 % kontroliniu metodu gydytų pacientų.

Kontroliuojamuose 3 fazės adalimumabo tyrimuose su jaunatviniu idiopatinio poliartritu sergančiais 4–17 metų amžiaus pacientais ir su entezitu susijusiu artritu sergančiais 6–17 metų amžiaus pacientais, ALT koncentracijos padidėjimas $\geq 3 \times$ VNR nustatytas 6,1 % adalimumabu gydytų pacientų ir 1,3 % kontroliniu metodu gydytų pacientų. Dauguma atvejų ALT koncentracija padidėjo kartu vartojant metotreksato. ALT koncentracijos padidėjimo $\geq 3 \times$ VNR nenustatyta 3 fazės adalimumabo tyrimuose su jaunatviniu idiopatinio poliartritu sergančiais nuo 2 iki <4 metų amžiaus pacientais.

Kontroliuojamuose 3 fazės adalimumabo tyrimuose su Krono liga ir opinio kolitu sergančiais pacientais, kurių liga kontroliuojama 4–52 savaičių laikotarpi, ALT koncentracijos padidėjimas $\geq 3 \times$ VNR nustatytas 0,9 % adalimumabu gydytų pacientų ir 0,9 % kontroliniu metodu gydytų pacientų.

3 fazės adalimumabo tyrime su vaikais, sergančiais Krono liga, kurio metu vertintas dviejų pagal kūno svorį pritaikytų palaikomųjų dozių gydymo režimų saugumas ir veiksmingumas po pagal kūno svorį pritaikyto įvadinio gydymo, trukusio iki 52 savaičių, ALT $\geq 3 \times$ VNR padidėjo 2,6 % (5 iš 192) pacientų, 4 iš kurių pradinio vertinimo metu kartu vartojo imunosupresantų.

Kontroliuojamuose 3 fazės adalimumabo klinikiniuose tyrimuose su plokšteline psoriaze sergančiais pacientais, kai tyrimo palyginamasis laikotarpis truko 12–24 savaičių, ALT aktyvumo padidėjimas $\geq 3 \times$ VNR nustatytas 1,8 % adalimumabu gydytų pacientų ir 1,8 % palyginamuoju metodu gydytų pacientų.

ALT aktyvumo padidėjimo $\geq 3 \times$ VNR nenustatyta 3 fazės adalimumabo tyrimuose su plokšteline psoriaze sergančiais pacientais vaikais.

Kontroliuojamuose adalimumabo tyrimuose (kur pradinė dozė buvo 160 mg 0-inę savaitę ir 80 mg 2-ąją savaitę, pradedant nuo 4-osios savaitės skirta 40 mg kiekvieną savaitę) su supūliavusiu hidradenitu sergančiais pacientais, kurių liga kontroliuojama 12–16 savaičių laikotarpi, buvo nustatytas ALT padidėjimas ≥ 3 kartus viršijantis viršutinę normos ribą, 0,3 % adalimumabu gydytų pacientų ir 0,6 % pacientų iš kontrolinės grupės.

Kontroliuojamuose adalimumabo tyrimuose (kur pradinė dozė buvo 80 mg 0-inę savaitę, paskui skirta po 40 mg kas antrą savaitę pradedant nuo 1-osios savaitės) uveitu sergantiems suaugusiems pacientams, iki 80 savaičių vartojusiems adalimumabą arba placebą, ekspozicijos medianai esant atitinkamai 166,5 dienos ir 105,0 dienos, nustatytas ALT padidėjimas ≥ 3 kartus viršijantis viršutinę normos ribą, 2,4 % adalimumabu gydytų pacientų ir 2,4 % pacientų iš kontrolinės grupės.

Kontroliuojamame adalimumabo III fazės, opinio kolitu sergančių vaikų (N = 93) klinikiniame tyrime, kuriame buvo vertinami 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg) palaikomosios dozės kas antrą savaitę (N = 31) ir 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg) palaikomosios dozės kas savaitę (N = 32) skirtos po

pagal kūno svorį pakoreguotos 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) įsotinamosios dozės 0-ą ir 1-ą savaitėmis ir 1,2 mg/kg (ne didesnės kaip 80 mg) dozės 2-ą savaitę (N = 63) arba po įsotinamosios dozės 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) 0-ą savaitę, placebo 1-ą savaitę ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) 2-ą savaitę (N = 30), veiksmingumas ir saugumas, ALT koncentracijos padidėjimas $\geq 3 \times \text{VNR}$ pasireiškė 1,1 % (1 iš 93) pacientų.

Visų indikacijų klinikiniuose tyrimuose dalyvavusiems pacientams nustatytas ALT padidėjimas buvo be simptomų, beveik visais atvejais laikinas ir tęsiant gydymą išnyko. Visgi poregistraciniu laikotarpiu gauta pranešimų apie adalimumabą vartojantiems pacientams išsivysčiusį kepenų nepakankamumą ir ne tokius sunkius kepenų funkcijos sutrikimus, kurie gali pasireikšti prieš kepenų nepakankamumą, pvz., hepatitą, įskaitant autoimuninį hepatitą.

Kartu skiriamas gydymas azatioprinu / 6-merkaptopurinu

Suaugusiųjų Krono ligos tyrimai parodė, kad skiriant kombinuotą gydymą adalimumabu kartu su azatioprinu / 6-merkaptopurinu, su piktybinėmis ligomis ir sunkiomis infekcijomis susijusių nepageidaujamų reakcijų pasireiškė dažniau, nei vartojant vien adalimumabą.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu dozę ribojančio toksiškumo nepastebėta. Vertintos didžiausios kartotinės į veną leidžiamos 10 mg/kg dozės, kurios maždaug 15 kartų didesnės už rekomenduojamą dozę.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, navikų nekrozės faktoriaus alfa (angl. *Tumour Necrosis Factor alpha*, TNF α) inhibitoriai. ATC kodas – L04AB04

Amsparity yra panašus biologinis vaistinis preparatas. Išsami informacija pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje: <https://www.ema.europa.eu>.

Veikimo mechanizmas

Adalimumabas specifiskai jungiasi prie TNF ir neutralizuoja jo biologinę funkciją blokuodamas sąveiką su p55 ir p75 ląstelių paviršiaus TNF receptoriais.

Adalimumabas taip pat moduliuoja biologinę atsaką, kurį sukelia ar reguliuoja TNF, pvz., adhezijos molekulių, dėl kurių vyksta leukocitų migracija (ELAM-1, VCAM-1 ir ICAM-1, kai IC₅₀ siekia 0,1–0,2 nm), koncentracijos kitimus.

Farmakodinaminis poveikis

Po gydymo adalimumabu stebėtas spartus ūminės fazės uždegimo rodiklių (C reaktyviojo baltymo [CRB] ir eritrocitų nusėdimo greičio [ENG]) bei serumo citokinų (IL-6) kiekio mažėjimas, palyginti su lygiu, nustatytu reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams pradinio vertinimo metu. Suvartojus adalimumabo, serume taip pat sumažėjo matriksų metaloproteinazių (MMP-1 ir MMP-3), sukeliančių

audinių remodeliavimą, dėl kurio vyksta kremzlės destrukcija. Adalimumabu gydomiems pacientams paprastai pagerėja hematologiniai lėtinio uždegimo požymiai.

Po gydymo adalimumabu taip pat stebėtas spartus CRB koncentracijos mažėjimas jaunatviniu idiopatinio poliartritu, Krono liga, opiniu kolitu ir supūliavusiu hidradenitu sergantiems pacientams. Krono liga sergantiems pacientams stebėtas žarnyne esančių ląstelių, išskiriančių uždegimo žymenis, skaičiaus sumažėjimas, įskaitant reikšmingą TNF α išsiskyrimo sumažėjimą. Adalimumabu gydomiems pacientams žarnyno gleivinės endoskopiniais tyrimais rasta gleivinės gijimo požymių.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Suaugusiųjų reumatoidinis artritas

Visų reumatoidinio artrito klinikinių tyrimų metu adalimumabas tirtas daugiau kaip 3 000 pacientų. Adalimumabo veiksmingumas ir saugumas vertinti penkiais atsitiktinių imčių, dvigubai koduotais ir tinkamai kontroliuojamais tyrimais. Kai kurie iš jų gydyti iki 120 mėnesių.

I RA tyrimo metu tirtas 271 pacientas (≥ 18 metų), sergantis vidutinio sunkumo arba sunkiu aktyviu reumatoidiniu artritu, kuriam gydymas bent vienu ligos eigą modifikuojančiu antireumatininiu vaistu buvo neefektyvus bei kuriam gydymas 12,5–25 mg metotreksato (10 mg, jeigu jo netoleravo) doze kiekvieną savaitę buvo nepakankamai veiksmingas, ir kuriems metotreksato dozė buvo pastovi (10–25 mg kas savaitę). 20 mg, 40 mg arba 80 mg adalimumabo dozė arba placebo skirti kas antrą savaitę, gydymą tęsiant 24 savaites.

II RA tyrimo metu vertinti 544 pacientai (≥ 18 metų), sirgę vidutinio sunkumo arba sunkiu aktyviu reumatoidiniu artritu, kuriems gydymas bent vienu ligos eigą modifikuojančiu antireumatininiu vaistu buvo neefektyvus. 20 mg arba 40 mg adalimumabo dozė leista po oda kas antrą savaitę pakaitomis su placebo kas antrą savaitę ar kas savaitę 26 savaites; placebo buvo skiriama kas savaitę tokį pat laikotarpį. Negalima buvo vartoti kitų ligos eigą modifikuojančių antireumatininių vaistų.

III RA tyrimo metu vertinta 619 pacientų (≥ 18 metų), sergančių vidutinio sunkumo arba sunkiu aktyviu reumatoidiniu artritu, kuriems gydymas 12,5–25 mg metotreksato dozėmis buvo neveiksmingas arba kurie netoleravo 10 mg metotreksato dozės kas savaitę. Šiame tyrime dalyvavo trys pacientų grupės. Pirmosios grupės pacientai gavo placebo injekcijas kas savaitę 52 savaites, antrosios – 20 mg adalimumabo kas savaitę 52 savaites, o trečiosios – 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę pakaitomis su placebo injekcijomis kitas savaites. Pasibaigus pirmosioms 52 savaitėms, 457 pacientai įtraukti į atvirąją išplėstinę fazę, kurios metu 40 mg adalimumabo / MTX kas antrą savaitę vartota iki 10 metų.

IV RA tyrimo metu pirmiausiai vertintas saugumas tiriant 636 pacientus (≥ 18 metų amžiaus), sirgusius vidutinio sunkumo arba sunkiu aktyviu reumatoidiniu artritu. Pacientams leista pasirinkti nevartoti ligos eigą modifikuojančių antireumatininių vaistų arba toliau tęsti paskirtą reumato gydymą, jeigu bent 28 dienas šis gydymas nekeistas. Pacientai gydyti metotreksatu, leflunomidu, hidroksichlorokvinu, sulfasalazinu ir (arba) aukso druskomis. Pacientai atsitiktinių imčių būdu paskirti vartoti 40 mg adalimumabo ar placebo kas antrą savaitę 24 savaites.

V RA tyrimo metu vertinti 799 anksčiau metotreksato nevartoję suaugę pacientai, sirgę vidutinio sunkumo arba sunkiu aktyviu ankstyvuju reumatoidiniu artritu (vidutinė ligos trukmė – mažesnė nei 9 mėnesiai). Šiame tyrime 104 savaites vertintas 40 mg adalimumabo, skiriamo kas antrą savaitę kartu su metotreksatu; 40 mg adalimumabo, skiriamo kas antrą savaitę monoterapijai; ir metotreksato monoterapijos veiksmingumas mažinant sąnarių pakenkimo požymius ir simptomus bei progresavimo greitį sergant reumatoidiniu artritu. Pasibaigus pirmosioms 104 savaitėms, 497 pacientai įtraukti į atvirąją tęstinę fazę, kurios metu 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę vartota iki 10 metų.

Pagrindinis I, II ir III RA tyrimų tikslas ir antrinis IV RA tyrimo tikslas buvo nustatyti pacientų dalį (procentais), kuriems pasiekiamas ACR 20 atsakas 24-ąją arba 26-ąją savaitę. Pagrindinis V RA tyrimo tikslas buvo nustatyti pacientų dalį (procentais), kuriems pasiekiamas ACR 50 atsakas 52-ąją savaitę. III ir V RA tyrimų papildomi pagrindiniai tikslai buvo įvertinti ligos progresavimo lėtėjimą

(nustatytą rentgeno tyrimais) 52-ąją savaitę. III RA tyrimo pagrindinis tikslas taip pat buvo nustatyti pakitusią gyvenimo kokybę.

ACR atsakas

Procentinė dalis adalimumabu gydytų pacientų, kuriems nustatytas ACR 20, 50 ir 70 atsakas, buvo pastovi I, II ir III RA tyrimų metu. 40 mg kas antrą savaitę dozės duomenys apibendrinti 8 lentelėje.

8 lentelė. ACR atsakas placebo kontroliuojamuose tyrimuose (pacientų dalis procentais)

Atsakas	I RA tyrimas ^{a**}		II RA tyrimas ^{a**}		III RA tyrimas ^{a**}	
	Placebas / MTX ^c n = 60	Adalimumabas ^b / MTX ^c n = 63	Placebas n = 110	Adalimumabas ^b n = 113	Placebas / MTX ^c n = 200	Adalimumabas ^b / MTX ^c n = 207
ACR 20						
6 mėn.	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 mėn.	N/T	N/T	N/T	N/T	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 mėn.	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mėn.	N/T	N/T	N/T	N/T	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 mėn.	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mėn.	N/T	N/T	N/T	N/T	4,5 %	23,2 %

^a I RA tyrimas 24-ąją savaitę, II RA tyrimas 26-ąją savaitę ir III RA tyrimas 24-ąją ir 52-ąją savaitėmis.

^b 40 mg adalimumabo, vartojamo kas antrą savaitę

^c MTX = metotreksatas

** p < 0,01 adalimumabą palyginus su placebo.

I–IV RA tyrimuose visi atskiri ACR atsako kriterijai (skausmingų ir patinusių sąnarių skaičius, gydytojo ir paciento atliktas ligos aktyvumo bei skausmo vertinimas, neįgalumo indekso [HAQ] balai ir CRB [mg/dl] rodmuo) pagerėjo 24-ąją ar 26-ąją savaitę, palyginti su placebo. III RA tyrimo metu šis pagerėjimas išliko 52 savaites.

III RA atvirojo tęstinio tyrimo metu daugumai pacientų, kuriems buvo ACR atsakas, šis atsakas išliko iki 10 metų. Iš 207 pacientų, kuriems atsitiktinių imčių būdu buvo paskirta 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę, 114 pacientų tęsė gydymą po 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę 5 metus. Tarp jų, 86 (75,4 %) pacientai turėjo ACR 20 atsaką, 72 pacientai (63,2 %) turėjo ACR 50 atsaką, o 41 pacientas (36 %) turėjo ACR 70 atsaką. 81 iš 207 pacientų 10 metų tęsė gydymą po 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę. Tarp jų, 64 (79,0 %) pacientai turėjo ACR 20 atsaką, 56 pacientai (69,1 %) turėjo ACR 50 atsaką, o 43 pacientai (53,1 %) turėjo ACR 70 atsaką.

IV RA tyrimo metu pacientų, vartojusių adalimumabą kartu su standartiniu gydymu, ACR 20 atsakas buvo statistiškai reikšmingai geresnis nei pacientų, vartojusių placebo su standartiniu gydymu (p < 0,001).

I–IV RA tyrimų metu adalimumabu gydytiems pacientams nustatytas statistiškai reikšmingas ACR 20 ir 50 atsakas, palyginti su placebo, vertinimą atliekant praėjus vienai-dviem savaitėms nuo gydymo pradžios.

V RA tyrimo su ankstyvu reumatoidiniu artritu sergančiais anksčiau metotreksatu negydytais pacientais metu, 52-ąją savaitę nustatyta, kad gydant adalimumabu kartu su metotreksatu greičiau pasireiškė ir buvo reikšmingai stipresnis ACR atsakas, nei vartojant vien metotreksatą ir vien adalimumabą, ir atsakas išliko iki 104-osios savaitės (žr. 9 lentelę).

9 lentelė. ACR atsakas V RA tyrime (pacientų dalis procentais)

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

^a p vertė iš porinio metotreksato monoterapijos palyginimo su gydymu adalimumabo / metotreksato deriniu atliekant *Mann-Whitney U* testą.

^b p vertė iš porinio adalimumabo monoterapijos palyginimo su gydymu adalimumabo / metotreksato deriniu atliekant *Mann-Whitney U* testą.

^c p vertė iš porinio adalimumabo monoterapijos palyginimo su metotreksato monoterapija atliekant *Mann-Whitney U* testą.

Atvirojoje tęstinėje V RA tyrimo fazėje ACR atsako dažnis išliko, stebint iki 10 metų. Iš 542 pacientų, kurie atsitiktinių imčių būdu paskirti vartoti 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę, 170 pacientų tęsė 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę vartojimą 10 metų. Iš jų 154 pacientams (90,6 %) buvo ACR 20 atsakas; 127 pacientams (74,7 %) – ACR 50 atsakas, o 102 pacientams (60,0 %) – ACR 70 atsakas.

52-ąją savaitę 42,9 % pacientų, gavusių kombinuotą gydymą adalimumabu / metotreksatu, pasiekė klinikinę remisiją (DAS 28 (CRB) < 2,6), palyginti su 20,6 % pacientų, kuriems taikyta metotreksato monoterapija, ir 23,4 % pacientų, kuriems taikyta adalimumabo monoterapija. Kombinuotasis gydymas adalimumabu / metotreksatu buvo kliniškai ir statistiškai pranašesnis už gydymą metotreksato ($p < 0,001$) ir adalimumabo ($p < 0,001$) monoterapija, pasiekiant nedidelio aktyvumo ligos būklę su tais pacientais, kuriems neseniai diagnozuotas vidutinio sunkumo arba sunkus reumatoidinis artritas. Šis atsakas dviejose monoterapijos grupėse buvo panašus ($p = 0,447$). Iš 342 tiriamųjų, iš pradžių atsitiktinių imčių būdu paskirtų į adalimumabo monoterapijos arba adalimumabo / metotreksato derinio grupes ir perėjusių į atvirojo tyrimo tęstinę fazę, 171 tiriamasis užbaigė 10 metų gydymą adalimumabu. Pranešta, kad 109 tiriamiesiems (63,7 %) 10-aisiais metais buvo išlikusi remisija.

Rentgenologinis atsakas

III RA tyrimo metu, kur adalimumabu gydyti pacientai reumatoidiniu artritu sirgo vidutiniškai apie 11 metų, rentgenologiškai buvo nustatyti struktūriniai sąnarių pažeidimai ir išreikšti kaip pokytis modifikuotame bendrajame *Sharp* indekse (BSI) ir jo komponentuose, erozijos indekse ir sąnarinio tarpo susiaurėjimo indekse. Adalimumabu / metotreksatu gydomiems pacientams 6-ąjį ir 12-ąjį mėnesiais stebėtas reikšmingai mažesnis rentgenologinių požymių progresavimas, nei vien metotreksatu gydomiems pacientams (žr. 10 lentelę).

Atvirajame išplėstiniame III RA tyrime struktūros pažaidos progresavimo rodiklių sumažėjimas šio pogrupio pacientams išliko 8 ir 10 metų. Po 8 metų 81 pacientui iš 207, nuo pradžių gydytų 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę, atlikti radiologiniai tyrimai. 48 pacientams iš jų nenustatyta struktūros pažaidos progresavimo, apibūdinamo kaip 0,5 ar mažesnis modifikuoto BSI pokytis, palyginti su

pradiniu vertinimu. Po 10 metų 79 pacientui iš 207, nuo pradžių gydytų po 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę, atlikti radiologiniai tyrimai. 40 pacientams iš jų nenustatyta struktūros pažaidos progresavimo, apibūdinamo kaip 0,5 ar mažesnis modifikuoto BSI pokytis, palyginti su pradiniu vertinimu.

10 lentelė. RA tyrimo III metu gauti rentgenologinių rodiklių pokyčiai per 12 mėnesių

	Placeba s / MTX ^a	Adalimumaba s / MTX 40 mg kas antrą savaitę	Placebas / MTX ir adalimumabas / MTX (95 % pasikliautinis intervalas ^b)	p vertė
Bendras <i>Sharp</i> indeksas	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	<0,001 ^c
Erozijų indeksas	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	<0,001
STS ^d indeksas	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^a metotreksatas

^b 95 % pasikliautiniai intervalai, taikomi pokyčių rodiklių skirtumams tarp metotreksato ir adalimumabo.

^c Remiantis analize

^d Sąnarinio tarpo susiaurėjimas

V RA tyrime rentgenologiškai įvertinti struktūriniai sąnarių pažeidimai ir išraiška pateikta, kaip pokytis modifikuotame bendrajame *Sharp* indekse (žr. 11 lentelę).

11 lentelė. RA tyrime V rentgenologinio rodiklio pokyčio vidurkis vertinan 52-ąją savaitę

	MTX n = 257 (95 % pasikliautinis intervalas)	Adalimumabas n = 274 (95 % pasikliautinis intervalas)	Adalimumabas / MTX n = 268 (95 % pasikliautinis intervalas)	p vertė ^a	p vertė ^b	p vertė ^c
Bendras <i>Sharp</i> indeksas	5,7 (4,2–7,3)	3,0 (1,7–4,3)	1,3 (0,5–2,1)	<0,001	0,0020	<0,001
Erozijų indeksas	3,7 (2,7–4,7)	1,7 (1,0–2,4)	0,8 (0,4–1,2)	<0,001	0,0082	<0,001
STS indeksas	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 vertė iš porinio metotreksato monoterapijos palyginimo su gydymu adalimumabo / metotreksato deriniu atliekant *Mann-Whitney U* testą.

^b p vertė iš porinio adalimumabo monoterapijos palyginimo su gydymu adalimumabo / metotreksato deriniu atliekant *Mann-Whitney U* testą.

^c p vertė iš porinio adalimumabo monoterapijos palyginimo su metotreksato monoterapija atliekant *Mann-Whitney U* testą.

Po 52 ir 104 gydymo savaičių, pacientų, kurių liga neprogresavo (pasikeitimas nuo pradinės reikšmės pagal modifikuotą Bendrąjį *Sharp* indeksą $\leq 0,5$), procentinė dalis buvo reikšmingai didesnė skiriant adalimumabo / metotreksato derinį (atitinkamai 63,8 % ir 61,2 %), palyginti su metotreksato monoterapija (atitinkamai 37,4 % ir 33,5 %, $p < 0,001$) ir adalimumabo monoterapija (atitinkamai 50,7 %, $p < 0,002$ ir 44,5 %, $p < 0,001$).

V RA tyrimo atvirojoje tęstinėje fazėje pasikeitimas 10 metais nuo pradinės reikšmės pagal modifikuotą Bendrąjį *Sharp* indeksą buvo 10,8; 9,2 ir 3,9 pacientams, iš pradžių atsitiktinių imčių būdu paskirtiems atitinkamai į metotreksato monoterapijos, adalimumabo monoterapijos ir

adalimumabo / metotreksato derinio grupės. Atitinkamos pacientų, kuriems atliekant radiografinius tyrimus nenustatytas progresavimas, proporcijos buvo 31,3 %, 23,7 % ir 36,7 %.

Gyvenimo kokybė ir fizinė funkcija

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė ir fizinė funkcija vertinta pagal Sveikatos vertinimo klausimyno (angl. *Health Assessment Questionnaire*, HAQ) neįgalumo indeksą keturių originalių tinkamai atliktų ir gerai kontroliuojamų tyrimų metu. Tai buvo iš anksto nustatytas pagrindinis 52 savaitių III RA tyrimo tikslas. Vartojant visas adalimumabo dozes visais dozavimo režimais, šių keturių tyrimų metu statistiškai reikšmingai daugiau pagerėjo HAQ neįgalumo indeksas nuo pradinio vertinimo iki 6-ojo mėnesio, palyginti su placebo, o III RA tyrimo metu tai stebėta 52-ąją savaitę. Keturių tyrimų metu visų adalimumabo dozių visais dozavimo režimais sveikatos klausimyno trumposios formos (SF-36) rezultatai patvirtino šiuos duomenis, gauti statistiškai reikšmingi fizinio pajėgumo įvertinimo (angl. *physical component summary*, PCS) rezultatai bei statistiškai reikšmingi skausmo ir gyvybingumo skalių įvertinimo rezultatai, vartojant 40 mg dozę kas antrą savaitę. Statistiškai reikšmingas nuovargio sumažėjimas, nustatytas pagal funkcinio lėtinių ligų gydymo vertinimo (angl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*, FACIT) klausimyno balus, pastebėtas visų trijų (I, III, IV RA) tyrimų, per kuriuos jis buvo vertinamas, metu.

III RA tyrimo metu daugumai pacientų, kurių fizinė būklė pagerėjo ir kurie tęsė gydymą, pagerėjimas išliko iki atvirosio gydymo 520-osios savaitės (120 mėnesių). Gyvenimo kokybės pagerėjimas vertintas iki 156-osios savaitės (36 mėnesių) ir nustatyta, kad pagerėjimas per tą laikotarpį išliko.

V RA tyrime HAQ neįgalumo indeksas ir SF-36 fizinis komponentas labiau pagerėjo ($p < 0,001$) taikant gydymą adalimumabo / metotreksato deriniu, palyginti su metotreksato monoterapija ir adalimumabo monoterapija vertinant 52-ąją savaitę ir pagerėjimas išliko iki 104-osios savaitės. Iš 250 asmenų, kurie užbaigė atvirąjį tęstinį tyrimą, fizinės būklės pagerėjimas išliko 10 metų gydymo laikotarpiu.

Plokštelinė psoriazė suaugusiems

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas tirti atsitiktinių imčių, dvigubai koduotu tyrimu su suaugusiais pacientais, sergančiais lėtine plokšteline psoriaze (kai liga apėmusi ≥ 10 % KPP ir PPSI ≥ 12 arba ≥ 10), kuriems buvo numatoma skirti sisteminį gydymą arba fototerapiją. 73 % pacientų, dalyvavusių I ir II psoriazės tyrimuose, prieš tai taikytas sisteminis gydymas arba fototerapija. Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas taip pat tirti atsitiktinių imčių, dvigubai koduotu tyrimu (III psoriazės tyrimu), kuriame dalyvavo suaugę pacientai, sergantys vidutinio sunkumo arba sunkia lėtine plokšteline psoriaze, kartu esant plaštakų ir (arba) pėdų psoriazei, kuriems tinka sisteminis gydymas.

I psoriazės tyrimo (REVEAL) metu per tris gydymo periodus vertinti 1 212 pacientų. A laikotarpiu pacientams skirtas placebo arba pradinė 80 mg adalimumabo dozė, po kurios praėjus savaitei, buvo skiriama po 40 mg preparato kas antrą savaitę. Po 16 gydymo savaitių pacientai, kuriems nustatytas ne mažiau kaip PPSI 75 atsakas (PPSI rodiklis turėjo būti ne mažiau kaip 75 % geresnis nei per pradinį vertinimą), pateko į B etapą ir atvirosios fazės metu vartojo po 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę. Pacientai, kurių atsakas 33-ąją savaitę išliko $\geq$ PPSI 75 ir kurie A etapu atsitiktinių imčių būdu iš pradžių paskirti į gydymo aktyviu preparatu grupę, pateko į C etapą ir atsitiktinių imčių būdu paskirti dar 19 savaitių vartoti 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę arba placebo. Visose gydymo grupėse vidutinis pradinio vertinimo PPSI rodiklis buvo 18,9, o pradinis PGA skalės rodiklis svyravo nuo „vidutinio“ (53 % įtrauktų tiriamųjų) iki „sunkaus“ (41 %) arba „labai sunkaus“ (6 %).

II psoriazės tyrime (CHAMPION) buvo palygintas adalimumabo veiksmingumas ir saugumas su metotreksatu (MTX) ir placebo vertinant 271 pacientą. Pacientai gavo placebo, pradinę 7,5 mg MTX dozę, kuri iki 12-osios savaitės didinta iki maksimalios 25 mg dozės; arba pacientai gavo pradinę 80 mg adalimumabo dozę, o paskui – 40 mg kas antrą savaitę (pradedant praėjus vienai savaitei po pradinės dozės), gydymą tęsiant 16 savaitių. Gydymo adalimumabu palyginimo su gydymu MTX, vartojant ilgiau kaip 16 savaitių, duomenų nėra. MTX vartojusiems pacientams, kuriems 8-ąją

ir (arba) 12-ąją savaitę nustatytas atsakas $\geq$ PPSI 50, dozė daugiau nedidinta. Visose gydymo grupėse vidutinis pradinio vertinimo PPSI rodiklis buvo 19,7, o pradinio vertinimo PGA rodiklio reikšmės svyravo nuo „lengvų“ (<1 %) iki vidutinių (48 %), sunkių (46 %) ir iki „labai sunkių“ (6 %).

Pacientai, dalyvavę visuose 2-osios ir 3-iosios fazės psoriazės tyrimuose, galėjo būti įtraukti į atvirąjį tęstinį tyrimą, kur adalimumabas vartotas dar bent 108 papildomas savaites.

I ir II psoriazės tyrimuose pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kurie 16-ąją savaitę pasiekė PPSI 75 atsaką, lyginant su pradine reikšme, dalis (žr. 12 ir 13 lenteles).

12 lentelė. I psoriazės tyrimas (REVEAL). Veiksmingumo rezultatai 16-ąją savaitę

	Placebas N = 398 n (%)	40 mg adalimumabo kas antrą savaitę N = 814 n (%)
$\geq$ PPSI 75 ^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PPSI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: švaru / minimaliai pažeista	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a Pacientų, kuriems nustatytas PPSI 75 atsakas, procentinė dalis, apskaičiuota pagal dažnį centre

^b $p < 0,001$; palyginant adalimumabą su placebo

13 lentelė. II psoriazės tyrimas (CHAMPION). Veiksmingumo rezultatai 16-ąją savaitę

	Placebas N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	40 mg adalimumabo kas antrą savaitę N = 108 n (%)
$\geq$ PPSI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a,b}
PPSI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c,d}
PGA: švaru / minimaliai pažeista	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a,b}

^a $p < 0,001$; adalimumabą palyginant su placebo

^b $p < 0,001$; adalimumabą palyginant su metotreksatu

^c $p < 0,01$; adalimumabą palyginant su placebo

^d $p < 0,05$; adalimumabą palyginant su metotreksatu

I psoriazės tyrimo metu 28 % pacientų, pasiekusių atsaką PPSI 75, ir kurie dar kartą pakliuvo į placebo grupę 33 savaitę, stebėtas „tinkamo atsako netekimas“ (PPSI rodiklis po 33-iosios savaitės ir po ar iki 52 savaitės, rodė, kad buvo gautas <PPSI 50 atsakas, palyginti su pradiniu vertinimu, kaip 6 taškų PPSI rodiklio padidėjimas, palyginti su 33-iaja savaitę), palyginti su 5 % tokių pacientų grupėje, toliau gydytoje adalimumabu ($p < 0,001$). 38 % (25 iš 66) ir 55 % (36 iš 66) pacientų, kuriems nustatytas tinkamo atsako praradimas juos iš naujo atsitiktinių imčių būdu paskyrus vartoti placebo, ir kurie paskui įtraukti į atvirą pratęsimo tyrimą, atitinkamai po 12 ir po 24 pakartotinio gydymo savaitių vėl nustatytas PPSI 75 atsakas.

Iš viso 233 pacientai, kuriems nustatytas PPSI 75 atsakas 16-ąją savaitę ir 33-iają savaitę, toliau gydyti adalimumabu 52 savaites I psoriazės tyrimo metu ir tęsė adalimumabo vartojimą atvirajame tęsiniame tyrimo. Šiems pacientams po papildomo 108 savaitių atvirojo gydymo (iš viso 160 savaitių) atsako įvertinimą pagal PASI 75 ir PGA, kai būklė įvertinta kaip „švaru / minimaliai pažeista“, dažnis buvo atitinkamai 74,7 % ir 59,0 %. Išanalizavus pacientus, kurie iš tyrimo pasitraukė dėl nepageidaujamų reiškinių ar nepakankamo gydymo veiksmingumo arba kuriems reikėjo didinti vaisto dozę (šiems pacientams gydymas buvo vertinamas kaip neveiksmingas), PPSI 75 ir „švaru / minimaliai pažeista“ PGA atsakas po 108 papildomų atvirojo tęstinio gydymo savaitių (iš viso 160 savaitių) nustatyta atitinkamai 69,6 % ir 55,7 % tokių pacientų.

Iš viso 347 pacientai, kuriems nustatytas stabilus atsakas, dalyvavo gydymo nutraukimo ir kartotinio gydymo vertinime atvirojo tęstinio tyrimo metu. Nutraukus gydymą psoriazės simptomai ilgainiui grįžo, o laikotarpio iki ligos paūmėjimo (sumažėjo PGA iki vidutinio ar dar blogesnio) mediana buvo maždaug 5 mėnesiai. Gydymo nutraukimo laikotarpiu nė vienas iš šių pacientų nepasireiškė staigūs ligos paūmėjimas. Iš viso 76,5 % (218 iš 285) pacientų, kuriems atnaujintas gydymas, po 16 savaičių atnaujinto gydymo pasireiškė atsakas, pagal PGA įvertintas kaip „švaru / minimaliai pažeista“, nepriklausomai nuo to, ar jiems buvo atsinaujinusi liga nutraukus gydymą (69,1 % [123 iš 178] ir 88,8 % [95 iš 107] pacientų, kuriems atitinkamai paūmėjo ir nepaūmėjo liga gydymo nutraukimo periodu). Kartotinio gydymo metu saugumo duomenys buvo panašūs kaip iki nutraukimo.

16-ąją savaitę nustatytas reikšmingas pradinių rodiklių pagerėjimas pagal DLQI (angl. *Dermatology Life Quality Index*), palyginti su placebo gavusiųjų grupėmis (I ir II tyrimai) ir su MTX vartojusiųjų grupe (II tyrimas). I tyrimo SF-36 skalės fizinio ir protinio komponentų suminių rodiklių pagerėjimas taip pat buvo reikšmingas, palyginti su placebo.

Atvirajame pratęsimo tyrime iš pacientų, kuriems dėl mažesnio nei 50 % PPSI atsako dozė padidinta nuo 40 mg kas antrą savaitę iki 40 mg kiekvieną savaitę, atitinkamai 12-ąją ir 24-ąją savaitę PPSI 75 atsakas buvo pasiektas 26,4 % (92 iš 349) ir 37,8 % (132 iš 349) pacientų.

III psoriazės tyrimu (REACH) adalimumabo veiksmingumas ir saugumas lygintas su placebo tiriant 72 pacientus, sergančius vidutinio sunkumo arba sunkia lėtinę plokštelinę psoriazę ir plaštakų bei (arba) pėdų psoriazę. Pacientams 16 savaičių skirta pradinė 80 mg adalimumabo dozė, o paskui – 40 mg kas antrą savaitę (pradedant po vienos savaitės po pradinės dozės) arba placebo. 16-ąją savaitę pagal PGA skalę „švarias“ arba „beveik švarias“ plaštakas ir (arba) pėdas turėjo statistiškai reikšmingai daugiau pacientų, gydytų adalimumabu, palyginti su placebo vartojusiais pacientais (atitinkamai 30,6 % ir 4,3 % [$p = 0,014$]).

IV psoriazės tyrimu adalimumabo veiksmingumas ir saugumas buvo lyginamas su placebo tiriant 217 suaugusių pacientų, sergančių vidutinio sunkumo arba sunkia nagų psoriaze. Pacientai, gavę pradinę 80 mg adalimumabo dozę, paskui 26 savaites vartojo 40 mg kas antrą savaitę (pradedant praėjus vienai savaitei po pradinės dozės) arba placebo ir toliau 26 savaites vykdyta atviroji gydymo adalimumabu fazė. Nagų psoriazė vertinta pagal modifikuotąjį nagų psoriazės sunkumo indeksą (angl. *Modified Nail Psoriasis Severity Index*, mNAPSI), gydytojo bendrąjį pirštų nagų psoriazės vertinimą (angl. *Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis*, PGA-F) ir nagų psoriazės sunkumo indeksą (angl. *Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI) (žr. 14 lentelę). Nagų psoriazės gydymas adalimumabu buvo naudingas pacientams, kuriems buvo pažeisti skirtingo dydžio odos plotai ($KPP \geq 10\%$ (60 % pacientų), $KPP < 10\%$ ir $\geq 5\%$ (40 % pacientų)).

14 lentelė. IV psoriazės tyrimo veiksmingumo rezultatai 16-ąją, 26-ąją ir 52-ąją savaitę

Vertinamoji baigtis	16-oji savaitė Kontroliuojama placebo		26-oji savaitė Kontroliuojama placebo		52-oji savaitė Atviroji fazė
	Placebas N = 108	Adalimumabas 40 mg kas antrą savaitę N = 109	Placebas N = 108	Adalimumabas 40 mg kas antrą savaitę N = 109	Adalimumabas 40 mg kas antrą savaitę N = 80
≥mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F švaru/ minimaliai pažeista ir pagerėjimas ≥2 laipsniais (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Bendrojo pirštų nagų NAPSI pokytis procentais (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a p < 0,001; adalimumabą lyginant su placebo

Adalimumabu gydytiems pacientams 26-ąją savaitę nustatytas statistiškai reikšmingas DLQI pagerėjimas, palyginti su placebo.

Supūliavęs hidradenitas suaugusiems

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas vertinti atsitiktinės atrankos, dvigubai koduotais, placebo kontroliuojamais tyrimais ir atvirajame tyrimo pratęsimu su suaugusiais pacientais, sergančiais vidutinio sunkumo arba sunkiu supūliavusiu hidradenitu (HS – hidradenitis suppurativa), kurie netoleravo bent 3 mėnesių bandomojo gydymo sisteminiais antibiotikais, turėjo jam kontraindikacijų arba nepakankamai į jį reagavo. HS-I ir HS-II tyrime dalyvavę pacientai sirgo II arba III stadijos liga pagal *Hurley*, esant bent 3 abscesams arba uždegiminiams mazgeliams.

HS-I tyrimu (PIONEER I) vertinti 307 pacientai, gydyti 2 laikotarpiais. A laikotarpiu pacientams skirtas placebo arba pradinė 160 mg adalimumabo dozė 0-inę savaitę, 80 mg 2-ąją savaitę ir 40 mg kiekvieną savaitę, pradedant nuo 4-osios iki 11-osios savaitės. Tyrimo metu neleista kartu vartoti antibiotikų. Po 12 gydymo savaičių pacientai, A laikotarpiu gydyti adalimumabu, B laikotarpiu atsitiktinių imčių būdu paskirti į 1 iš 3 gydymo grupių: 40 mg adalimumabo kiekvieną savaitę, 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę arba placebo nuo 12-osios iki 35-osios savaitės). Pacientams, A laikotarpiu atsitiktinių imčių būdu paskirtiems vartoti placebo, B laikotarpiu skirta 40 mg adalimumabo kiekvieną savaitę.

HS-II tyrimu (PIONEER II) vertinti 326 pacientai, gydyti 2 laikotarpiais. A laikotarpiu pacientams skirtas placebo arba pradinė 160 mg adalimumabo dozė 0-inę savaitę, 80 mg 2-ąją savaitę ir 40 mg kiekvieną savaitę, pradedant nuo 4-osios iki 11-osios savaitės. 19,3 % pacientų tyrimo metu toliau vartojo pradžioje pradėtą gydymą geriamaisiais antibiotikais. Po 12 gydymo savaičių pacientai, A laikotarpiu gydyti adalimumabu, B laikotarpiu pakartotinai atsitiktinių imčių būdu paskirti į 1 iš 3 gydymo grupių: 40 mg adalimumabo kiekvieną savaitę, 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę arba placebo nuo 12-osios iki 35-osios savaitės). Pacientams, A laikotarpiu atsitiktinių imčių būdu paskirtiems vartoti placebo, B laikotarpiu skirtas placebo.

HS-I ir HS-II tyrimuose dalyvavę pacientai galėjo būti įtraukti į atvirąjį tęstinį tyrimą, kuriame 40 mg adalimumabo vartota kiekvieną savaitę. Vidutinė ekspozicija visoje adalimumabo populiacijoje buvo 762 paros. Visuose 3 tyrimuose pacientai kasdien naudojo vietinį antiseptinį ploviklį.

Klinikinis atsakas

Uždegiminių pažeidimų sumažėjimas ir abscesų pablogėjimo bei nutekamųjų fistulių susidarymo prevencija vertinti pagal supūliavusio hidradenito klinikinio atsako skalę (angl. *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*, HiSCR – skaičiuojamas bendrojo abscesų ir uždegiminių mazgelių skaičiaus sumažėjimas bent 50 % nedidėjant abscesų skaičiui ir nedidėjant nutekamųjų fistulių skaičiui, palyginti su pradiniu įvertinimu). Su HS susijusio odos skausmo mažėjimas vertintas pagal skaitinę vertinimo skalę pacientams, kurie buvo įtraukti į tyrimą su 3 ar daugiau balų pradiniu įvertinimu pagal 11 balų skalę.

12-ąją savaitę reikšmingai didesnė pacientų, gydytų adalimumabu, dalis pasiekė HiSCR, palyginti su placebo grupe. 12-ąją savaitę reikšmingai didesnei daliai pacientų, dalyvavusių HS-II tyrime, kliniškai reikšmingai susilpnėjo su HS susijęs odos skausmas (žr. 15 lentelę). Pradiniu 12 savaičių laikotarpiu, adalimumabu gydytiems pacientams kilo reikšmingai mažesnė ligos staigaus paūmėjimo rizika.

15 lentelė. Veiksmingumo rezultatai 12 savaitę; HS-I ir HS-II tyrimai

	HS-I tyrimas		HS-II tyrimas	
	Placebas	40 mg adalimumabo kiekvieną savaitę	Placebas	40 mg adalimumabo kiekvieną savaitę
Supūliavusio hidradenito klinikinis atsakas (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %) *	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %) ***
Odos skausmo sumažėjimas ≥ 30 % ^b	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %) ***

* $p < 0,05$; *** $p < 0,001$; adalimumabą palyginus su placebo

^a Iš visų atsitiktinių imčių būdu atrinktų pacientų.

^b Tarp pacientų, kurie su HS susijusį odos skausmą pradinio vertinimo metu nurodė kaip ≥ 3 pagal skaitinę vertinimo nuo 0 iki 10 punktų skalę, kai 0 = odos neskauda, 10 = didžiausias įsivaizduojamas skausmas.

Gydymas 40 mg adalimumabo kiekvieną savaitę reikšmingai sumažino abscesų ir nutekamųjų fistulių pablogėjimo riziką. HS-I ir HS-II tyrimų metu per pirmąsias 12 savaičių beveik dvigubai daugiau pacientų placebo grupėje, palyginti su adalimumabo grupe, pablogėjo abscesų (atitinkamai 23,0 % plg. su 11,4 %) ir nutekamųjų fistulių (atitinkamai 30,0 %, plg. su 13,9 %) būklė.

12-ąją savaitę adalimumabu gydytiems pacientams, palyginti su gavusiais placebo, labiau pagerėjo su odos sveikata susijusi gyvenimo kokybė, įvertinta pagal Dermatologinį gyvenimo kokybės indeksą (angl. *Dermatology Life Quality Index*, DLQI [HS-I ir HS-II tyrimai]); pacientų bendrasis pasitenkinimas gydymu vaistais, įvertintas pagal Pasitenkinimo gydymu (medikamentiniu) klausimyną (angl. *Treatment Satisfaction Questionnaire-Medication*, TSQM [HS-I ir HS-II tyrimai]) ir fizinę sveikatą, įvertinta pagal SF-36 fizinės būklės komponento sumos skalę (HS-I tyrimas), palyginti su pradiniu vertinimu.

Iš pacientų, kuriems 12-ąją savaitę nustatytas bent dalinis atsakas į gydymą 40 mg adalimumabu kiekvieną savaitę, HiSCR vertinimas 36-ąją savaitę buvo aukštesnis pacientams, tęsusiems gydymą adalimumabu kiekvieną savaitę, palyginti su pacientais, kuriems preparato dozavimo dažnis sumažintas iki vartojimo kas antrą savaitę arba kuriems gydymas nutrauktas (žr. 16 lentelę).

16 lentelė. Pacientų^a, pasiekusių HiSCR^b, skaičius 24-ąją ir 36-ąją savaitėmis po jų perskirstymo 12 savaitę, iki tol gavus gydymą adalimumabu kas savaitę

	Placebas (nutrauktas gydymas) N = 73	Adalimumabas, 40 mg, kas antrą savaitę N = 70	Adalimumabas, 40 mg, kiekvieną savaitę N = 70
24-oji savaitė	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
36-oji savaitė	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

^a Pacientai, kuriems po 12 gydymo savaitių nustatytas bent dalinis atsakas į gydymą 40 mg adalimumabu kiekvieną savaitę.

^b Pacientams, kurie atitiko protokole nurodytus kriterijus vertinant atsako praradimą arba būklės pagerėjimo nebuvimą, nurodyta tyrimo nebetęsti ir jie vertinti kaip pacientai, nereagavę į gydymą.

Iš pacientų, kuriems po 12 savaitių nustatytas bent dalinis atsakas ir kurie tęsė gydymą adalimumabu kiekvieną savaitę, HiSCR rodiklis po 48 savaitių buvo 68,3 %, o po 96 savaitių – 65,1 %. Ilgesnio, 96 savaitės trukusio, gydymo 40 mg adalimumabo kiekvieną savaitę metu naujų saugumo duomenų nenustatyta.

Iš pacientų, kuriems HS-I ir HS-II tyrimuose gydymas adalimumabu nutrauktas 12-ąją savaitę, HiSCR vertinimas 12 savaitę po to, kai vėl pradėtas gydymas adalimumabu 40 mg kiekvieną savaitę, grįžo į lygį, panašų į tą, kuris buvo stebimas prieš gydymo nutraukimą (56,0 %).

Krono liga suaugusiems

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas vertinti su daugiau kaip 1 500 pacientų, sergančių vidutinio sunkumo ar sunkia aktyvia Krono liga (Krono ligos aktyvumo indeksas [angl. *Crohn's Disease Activity Index*, CDAI] ≥ 220 ir ≤ 450), dalyvavusių atsitiktinių imčių, dvigubai koduotuose, placebo kontroliuojamuose tyrimuose. Leista kartu vartoti pastovias aminosalicilatų, kortikosteroidų ir (arba) imunitetą moduluojančių preparatų dozes ir 80 % pacientų toliau vartojo bent vieną iš šių vaistų.

Klinikinės remisijos pasiekimas (kai CDAI < 150) vertintas dviem tyrimais: KL I tyrimu (CLASSIC I) ir KL II tyrimu (GAIN). KL I tyrime 299 TNF antagonistais anksčiau negydyti pacientai atsitiktinių imčių būdu suskirstyti į keturias gydymo grupes: placebo, skirtą 0-inę savaitę ir 2-ąją savaitę; adalimumabo, 160 mg skirtą 0-inę savaitę ir 80 mg – 2-ąją savaitę; 80 mg – 0-inę savaitę ir 40 mg – 2-ąją savaitę bei 40 mg – 0-inę savaitę ir 20 mg – 2-ąją savaitę. KL II tyrime 325 pacientai, kurie nustojo reaguoti į gydymą infliksimabu arba jo netoleravo, atsitiktinių imčių būdu suskirstyti į grupes, kuriose vartojo 160 mg adalimumabo 0-inę savaitę ir 80 mg – 2-ąją savaitę arba placebo 0-inę savaitę ir 2-ąją savaitę. Pacientai, iš pat pradžių nereagavę į gydymą, į tyrimą nebuvo įtraukti ir todėl toliau nevertinti.

Klinikinės remisijos išlaikymas vertintas KL III (CHARM) tyrimu. Atvirajame KL III tyrime 854 pacientai vartojo 80 mg 0-inę savaitę ir 40 mg 2-ąją savaitę. 4-ąją savaitę pacientai atsitiktinių imčių būdu suskirstyti į grupes, kuriose vartojo 40 mg kas antrą savaitę, 40 mg kas savaitę arba placebo visą 56 savaitių tyrimo laikotarpį. Pacientų, kuriems nustatytas klinikinis atsakas (CDAI sumažėjo ≥ 70), duomenys 4-ąją savaitę atskirti ir išanalizuoti atskirai nuo pacientų, kuriems 4-ąją savaitę nebuvo gautas klinikinis atsakas, duomenų. Palaipsniui mažinti kortikosteroidų dozę leista po 8-osios savaitės.

KL I ir KL II tyrimuose gautas remisijos pasiekimo ir gauto atsako dažnis pateiktas 17 lentelėje.

17 lentelė. Klinikinės remisijos pasiekimas ir atsakas (Pacientų dalis procentais)

	KL I tyrimas: infliksimabo anksčiau nevartoję pacientai			KL II tyrimas: infliksimabą anksčiau vartoję pacientai	
	Placebas N = 74	Adalimumabas 80/40 mg N = 75	Adalimumabas 160/80 mg N = 76	Placebas N = 166	Adalimumabas 160/80 mg N = 159
4-oji savaitė					
Klinikinė remisija	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinikinis atsakas (KA-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Visos p vertės gautos lyginant adalimumabo grupės duomenis su placebo grupės duomenimis

* p < 0,001

** p < 0,01

Iki 8-osios savaitės panašus remisijos dažnis stebėtas vartojant 160/80 mg ir 80/40 mg pradinę dozę, o nepageidaujami reiškiniai buvo dažnesni 160/80 mg grupėje.

KL III tyrimo 4-ąją savaitę 58 % (499 iš 854) pacientų nustatytas klinikinis atsakas ir jų duomenys vertinti pirminės analizės metu. 48 % iš jų, kuriems nustatytas klinikinis atsakas 4-ąją savaitę, anksčiau buvo vartoję kitų TNF antagonistų. Remisijos palaikymo ir atsako dažnis pateikti 18 lentelėje. Klinikinės remisijos rezultatai išliko santykinai pastovūs, nepriklausomai nuo to, ar anksčiau vartota TNF antagonistų.

56-ąją savaitę su liga susijusių hospitalizacijų ir chirurginių intervencijų skaičius statistiškai reikšmingai mažesnis buvo adalimumabo grupėje, palyginti su placebo grupe.

18 lentelė. Klinikinės remisijos ir atsako palaikymas (Pacientų dalis procentais)

	Placebas	40 mg adalimumabo kas antrą savaitę	40 mg adalimumabo kiekvieną savaitę
26-oji savaitė	N = 170	N = 172	N = 157
Klinikinė remisija	17 %	40 %*	47 %*
Klinikinis atsakas (KA-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pacientai, kuriems remisija nevartojant steroidų išliko ≥ 90 parų ^a	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
56-oji savaitė	N = 170	N = 172	N = 157
Klinikinė remisija	12 %	36 %*	41 %*
Klinikinis atsakas (KA-100)	17 %	41 %*	48 %*
Pacientai, kuriems remisija nevartojant steroidų išliko ≥ 90 parų ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* p < 0,001; lyginant adalimumabo grupės duomenis su placebo grupės duomenimis

** p < 0,02; lyginant adalimumabo grupės duomenis su placebo grupės duomenimis

^a Vartoję kortikosteroidus tyrimo pradžioje

Iš pacientų, kuriems nenustatyta atsako 4-ąją savaitę, 43 % palaikomajam gydymui adalimumabą vartojančių pacientų atsakas pasireiškė iki 12-osios savaitės, palyginti su 30 % palaikomajam gydymui placebo vartojusių pacientų. Šie rezultatai rodo, kad kai kuriems pacientams, kuriems atsako nenustatyta iki 4-osios savaitės, gali būti naudinga tęsti palaikomąjį gydymą iki 12-osios savaitės. Gydymą tęsiant ilgiau kaip 12 savaičių, atsako dažnis reikšmingai didesnis nebuvo (žr. 4.2 skyrių).

117 iš 276 pacientų iš KL I tyrimo ir 272 iš 777 pacientų iš KL II ir III tyrimų buvo stebimi bent 3 metus atvirojo gydymo adalimumabu metu. Atitinkamai 88 ir 189 pacientams išliko klinikinė remisija. Klinikinis atsakas (KA-100) išliko atitinkamai 102 ir 233 pacientams.

Gyvenimo kokybė

KL I ir KL II tyrimų metu 4-ąją savaitę statistiškai reikšmingai pagerėjo ligai specifinio uždegiminės žarnyno ligos klausimyno (angl. *Inflammatory bowel disease questionnaire*, IBDQ) bendrasis balas atsitiktinių imčių būdu paskirtų gauti 80/40 mg ir 160/80 mg adalimumabo vartojusių pacientų grupėje, palyginti su placebo grupe, taip pat toks pagerėjimas nustatytas adalimumabą vartojusių grupėje 26-ąją ir 56-ąją KL III tyrimo savaites, palyginti su placebo grupe.

Uveitas suaugusiems

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas suaugusiems pacientams, sergantiems neinfekciniu viduriniu uveitu, užpakaliniu uveitu ir panuveitu, neįskaitant pacientų, sergančių izoliuotu priekiniu uveitu, vertintas dviejų atsitiktinių imčių, dvigubai koduotų, placebo kontroliuojamų tyrimų (UV I ir II) metu. Pacientams skirtas placebo arba pradinė 80 mg adalimumabo dozė, po kurios vartota 40 mg kas antrą savaitę, tokį gydymą pradedant praėjus vienai po pradinės dozės. Kartu leista vartoti pastovias vieno nebiologinio imunosupresanto dozes.

UV I tyrimo metu vertinti 217 pacientų, sergančių aktyviu uveitu nepaisant gydymo kortikosteroidais (nuo 10 iki 60 mg per parą prednizono per burną). Visi pacientai tyrimo pradžioje gavo standartinę 2 savaitių 60 mg per parą prednizono dozę, o vėliau dozė mažinta pagal privalomą grafiką, pagal kurį kortikosteroidų vartojimas visai nutrauktas iki 15 savaitės.

UV II tyrimo metu vertinti 226 pacientai, sergantys neaktyviu uveitu, kuriems tyrimo pradžioje nuolat reikėjo vartoti kortikosteroidų (nuo 10 iki 60 mg per parą prednizono per burną) ligai kontroliuoti. Vėliau pacientai pagal privalomą grafiką mažino dozę ir iki 19-osios savaitės kortikosteroidų vartojimą visai nutraukė.

Pagrindinė vertinamoji abiejų tyrimų baigtis buvo laikas iki gydymo nesėkmės. Gydymo nesėkmė apibrėžta kaip daugiakomponentė pasekmė, susidedanti iš uždegiminių gyslainės ir tinklainės ir (arba) uždegiminių tinklainės kraujagyslių pažeidimų, priekinės kameros (PK) ląstelių laipsnio, stiklakūnio drumsčio (SD) laipsnio ir geriausio koreguoto regos aštrumo (GKRA).

UV I ir UV II tyrimus baigę pacientai laikyti tinkamais būti įtraukti į nekontroliuojamą ilgalaikį tęstinį tyrimą, kurio pradžioje numatyta trukmė buvo 78 savaitės. Pacientams buvo leista toliau vartoti tiriamąjį vaistinį preparatą po 78-osios savaitės, kol jie galėjo gauti adalimumabo.

Klinikinis atsakas

Abiejų tyrimų rezultatai parodė statistiškai reikšmingą gydymo nesėkmės rizikos sumažėjimą pacientams, gydomiems adalimumabu, palyginti su pacientais, gaunančiais placebo (žr. 19 lentelę). Abu tyrimai parodė ankstyvą ir ilgalaikį adalimumabo poveikį, palyginti su placebo, vertinant gydymo nesėkmės dažnį (žr. 1 pav.).

19 lentelė. Laikas iki gydymo nesėkmės UV I ir UV II tyrimuose

Analizė Gydymas	N	Nesėkmė N (%)	Laiko iki nesėkmės mediana (mėnesiai)	RS ^a	PI 95 % RS ^a	P vertė ^b
Laikas iki gydymo nesėkmės 6-ąją savaitę arba po 6 savaitės UV I tyrime						
Pirminė analizė (ITT)						
Placebas	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumabas	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	<0,001

Laikas iki gydymo nesėkmės 2-ąją savaitę arba po 2 savaitės UV II tyrime

Pirminė analizė (ITT)

Placebas	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumabas	115	45 (39,1)	NA ^c	0,57	0,39; 0,84	0,004

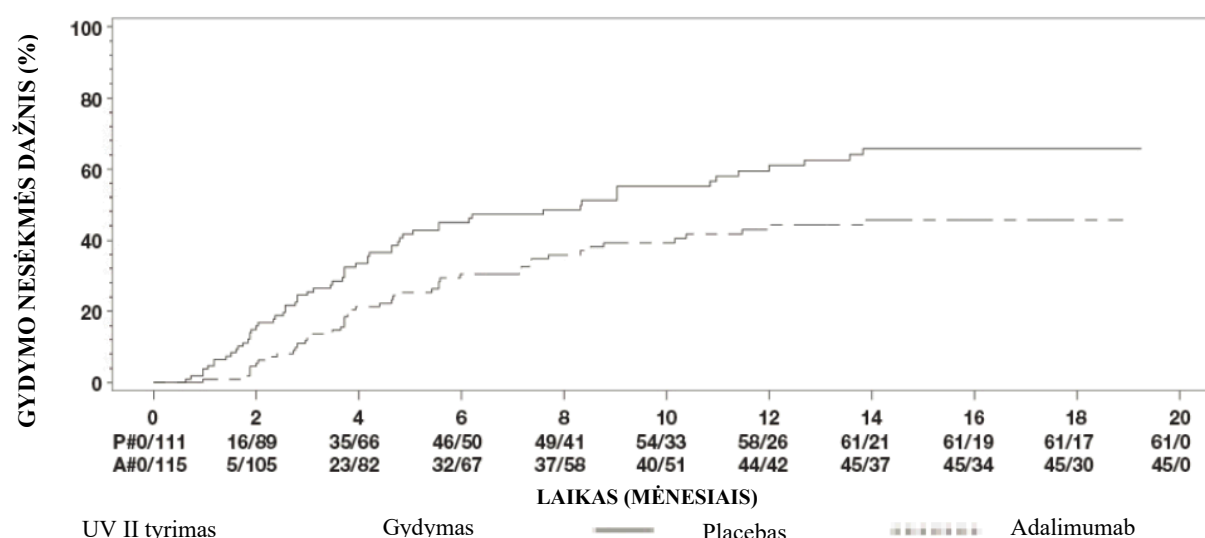
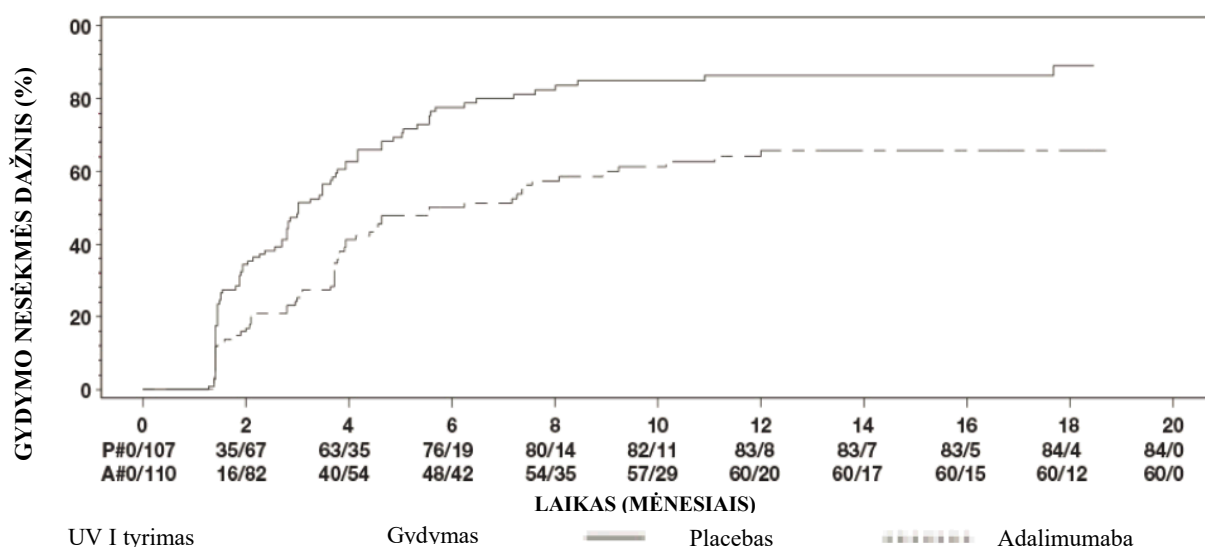
Pastaba. Gydymo nesėkmė 6-ąją savaitę arba po jos (UV I tyrimo metu) arba 2-ąją savaitę arba po jos (UV II tyrimo metu) buvo įskaičiuojama kaip įvykis. Dalyvavimo nutraukimas dėl priežasčių, kitų nei gydymo nesėkmė, vertintas dalyvavimo nutraukimo metu.

^a Rizikos santykis (RS) adalimumabą plg. su placebo, kai rizika proporcingai mažėja kaip faktorių imant gydymą.

^b Dvipusio *P* vertė pagal *log rank* testą.

^c NA = neapskaičiuojama. Mažiau nei pusei rizikos grupės tiriamųjų nustatytas įvykis.

1 pav. Kaplan-Mejer kreivės, apibendrinančios laiką iki gydymo nesėkmės 6-ąją savaitę arba vėliau (UV I tyrimo metu) arba 2-ąją savaitę arba vėliau (UV II tyrimo metu)



Pastaba. P = placebo (reiškinių skaičius / riziką turinčių reiškingų skaičius); A# = adalimumabas (reiškinių skaičius / riziką turinčių reiškingų skaičius).

UV I tyrimo metu statistiškai reikšmingi skirtumai, rodantys adalimumabo pranašumą palyginti su placebo, stebėti vertinant kiekvieną gydymo nesėkmės komponentą. UV II tyrimo metu stebėti statistiškai reikšmingi tik regos aštrumo skirtumai, bet ir kitų komponentų skaitinės vertės rodė adalimumabo pranašumą.

60 iš 424 tiriamųjų, dalyvavusių ilgalaikiuose nekontroliuojamuose tęstiniuose tyrimuose UV I ir UV II, pripažinti netinkamais dalyvauti tyrime (pvz., dėl nukrypimų arba dėl antrinių diabetinės retinopatijos komplikacijų, dėl kataraktos operacijos ar vitrektomijos), todėl jie nebuvo įtraukti į pagrindinę veiksmingumo analizę. Iš 364 likusių pacientų, 269, kurių duomenis buvo galima vertinti (74 %), pasiekė 78-ąją atvirojo gydymo adalimumabu savaitę. Remiantis stebėjimo duomenimis, 216 (80,3 %) pacientų, kartu vartojančių $\leq 7,5$ mg steroidų dozę per parą, bei 178 (66,2 %) steroidų nevartojantiems pacientams, ligos apraiškų nebuvo (nebuvo aktyvių uždegiminių pažeidimų, PK ląstelių laipsnis $\leq 0,5+$, SD laipsnis $\leq 0,5+$). 88,6 % akių 78-ąją savaitę GKRA pagerėjo arba išliko toks pat (<5 raidžių pablogėjimas). Po 78-osios savaitės gauti duomenys bendrai atitiko šiuos rezultatus, tačiau įtrauktų tiriamųjų skaičius po šio laiko sumažėjo. Bendrai iš pacientų, kurie pasitraukė iš tyrimo, 18 % dalyvavimą tyrime nutraukė dėl nepageidaujamų reiškinių, o 8 % – dėl nepakankamo atsako į gydymą adalimumabu.

Gyvenimo kokybė

Abiejuose klinikiniuose tyrimuose pagal NEI VFQ-25 vertintos su regos funkcionavimu susijusios pasekmės, apie kurias pranešė pacientai. Adalimumabas skaitine verte buvo pranašesnis vertinant daugumą subskalių, pagal kurias UV I tyrimo metu nustatyti statistiškai reikšmingi bendro regėjimo, akių skausmo, artimojo regėjimo, psichikos sveikatos ir bendrojo įvertinimo vidutiniai skirtumai bei bendro regėjimo ir psichikos sveikatos vidutiniai skirtumai UV II tyrimo metu. Su regėjimu susijęs poveikis skaitine prasme nebuvo pranašesnis vartojant adalimumabą, palyginti su placebo, vertinant spalvinį regėjimą UV I tyrimo metu ir vertinant spalvinį regėjimą, periferinį ir artimąjį regėjimą UV II tyrimo metu.

Imunogeniškumas

Gydant adalimumabu gali išsivystyti antikūnų prieš adalimumabą. Antikūnų prieš adalimumabą susidarymas susijęs su padidėjusiu klirensu ir sumažėjusiu adalimumabo veiksmingumu. Akivaizdžios koreliacijos tarp antikūnų prieš adalimumabą buvimo ir nepageidaujamų reiškinių atsiradimo nėra.

Vaikų populiacija

Jaunatvinis idiopatinis artritas (JIA)

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas (JIpA)

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas vaikams, sergantiems aktyviu jaunatviniu poliartritu ar jaunatviniu idiopatiniu poliartritu, kuriam būdinga įvairių tipų pradžia (dažniausiai būna poliartritas su teigiamu arba neigiamu reumatoidiniu faktoriumi ir besitęsiantis oligoartritas), buvo įvertintas dviejuose klinikiniuose tyrimuose (JIpA I ir JIpA II).

JIpA I

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo tirtas daugiacentrio atsitiktinių imčių dvigubai koduoto paralelinių grupių tyrimo metu, kuriame dalyvavo 171 vaikas (4–17 metų amžiaus), sergantis jaunatviniu idiopatiniu poliartritu. Atviros pradinės tyrimo fazės metu pacientai suskirstyti į dvi grupes: gydytus metotreksatu (MTX) ir negydytus MTX. Pacientai, kurie pateko į negydytų metotreksatu grupę, niekada nebuvo gavę metotreksato arba gydymą metotreksatu buvo nutraukę bent 2 savaites prieš pradėdant gauti tiriamąjį vaistinį preparatą. Pacientai tęsė gydymą stabiliomis nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo (NVNU) dozėmis ir/ ar prednizonu ($\leq 0,2$ mg/kg/parą ar daugiausiai 10 mg/parą). Atviros pradinės tyrimo fazės metu visi pacientai gavo nuo 24 mg/m² iki maksimalios 40 mg adalimumabo dozės kas antrą savaitę 16 savaičių. Pacientų pasiskirstymas pagal amžių ir minimalią, vidutinę ir maksimalią gaunamą dozę atviros pradinės tyrimo fazės metu pateiktas 20 lentelėje.

20 lentelė. Pacientų pasiskirstymas pagal amžių ir atviros pradinės tyrimo fazės metu gaunamą adalimumabo dozę

Amžiaus grupė	Pacientų skaičius tyrimo pradžioje n (%)	Minimali, vidutinė ir maksimali dozė
4–7 metai	31 (18,1)	10, 20 ir 25 mg
8–12 metų	71 (41,5)	20, 25 ir 40 mg
13–17 metų	69 (40,4)	25, 40 ir 40 mg

Pacientai, kurie 16 savaitę pasiekė pediatriinio ACR 30 atsaką, galėjo būti atrinkti į dvigubai koduotą tyrimo fazę ir gauti arba nuo 24 mg/m² iki maksimalios 40 mg dozės adalimumabo, arba placebo kas antrą savaitę dar 32 savaites arba iki tol, kol liga paūmėja. Ligos paūmėjimo kriterijai apibrėžiami taip: ≥ 3 iš 6 pagrindinių pediatriinio ACR kriterijų pablogėjimas ≥ 30 %, lyginant su pradiniu įvertinimu, ≥ 2 aktyvūs sąnariai ir ne daugiau kaip 1 iš 6 kriterijų pagerėjimas >30 %. Po 32 savaitių ar ligai paūmėjus, pacientai galėjo pereiti į atvirą tęstinę tyrimo fazę.

21 lentelė. Pediatriinio ACR 30 atsakas JIA tyrimo metu

Grupės	MTX		Be MTX	
Fazė				
Atvira pradinė fazė, 16 savaičių				
Ped ACR 30 atsakas (n / N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Veiksmingumo rezultatai				
Dvigubai koduota tyrimo fazė, 32 savaitės	Adalimumabas / MTX (N = 38)	Placebas / MTX (N = 37)	Adalimumabas (N = 30)	Placebas (N = 28)
Ligos paūmėjimas po 32 savaičių ^a (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) ^b	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) ^c
Medianinis laikas iki ligos paūmėjimo	>32 savaitės	20 savaičių	>32 savaitės	14 savaičių

^a Ped ACR 30/50/70 atsakas 48-ąją savaitę reikšmingai didesnis, lyginant su placebo grupe

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Iš tų, kuriems buvo atsakas į gydymą 16-ą savaitę (n = 144), pediatriinio ACR 30/50/70/90 atsakas buvo išlaikytas iki šešerių metų trukmės atviros tęstinės tyrimo fazės metu tarp pacientų, kurie visą tyrimą gavo adalimumabą. Iš viso 19 pacientų, iš jų 11 iš pradinės 4–12 metų amžiaus grupės ir 8 iš pradinės 13–17 metų amžiaus grupės, buvo gydyti 6 metus arba ilgiau.

Pasiektas geresnis bendras atsakas ir mažesniame pacientų skaičiui atsirado antikūnų grupėje, kuri buvo gydoma adalimumabo ir MTX deriniu, lyginant su adalimumabo monoterapija. Atsižvelgiant į šiuos rezultatus, adalimumabą rekomenduojama skirti kartu su MTX, o monoterapiją skirti tik tiems pacientams, kuriems skirti MTX negalima (žr. 4.2 skyrių).

JIpA II

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas atviro daugiacentrio tyrimo metu, kuriame dalyvavo 32 vaikai (2 – <4 metų amžiaus ar 4 metų ir vyresni, sveriantys <15 kg), sergantys vidutiniu ir sunkiu aktyviu JIA poliartritu. Pacientai buvo gydyti ne trumpiau nei 24 savaites, skiriant 24 mg/m² kūno paviršiaus ploto (KPP) vienkartinės poodinės adalimumabo injekcijos dozes kas antrą savaitę, neviršijant maksimalios 20 mg vienkartinės dozės. Tyrimo metu dauguma pacientų kartu taip pat vartojo MTX, o kortikosteroidų arba NVNU vartojo mažiau pacientų.

Remiantis duomenų stebėjimo metodu, 12 savaitę ir 24 savaitę, Ped ACR 30 atsakas atitinkamai buvo 93,5 % ir 90,0 %. Pacientų su Ped ACR 50/70/90 santykis 12-ąją savaitę ir 24-ąją savaitę atitinkamai buvo 90,3 % / 61,3 % / 38,7 % ir 83,3 % / 73,3 % / 36,7 %. Iš tų pacientų, kuriems pasiektas atsakas (Pediatriinis ACR 30) 24 savaitę (n = 27 iš 30 pacientų), Pediatriinis ACR 30 atsakas išliko ir atviros tęstinės tyrimo fazės metu iki 60 savaičių tiems pacientams, kurie visu šiuo laikotarpiu vartojo adalimumabą. Iš viso 20 pacientų buvo gydyti 60 savaičių arba ilgiau.

Su entezitu susijęs artritas

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo tiriami daugiacentriame atsitiktinės atrankos dvigubai koduotame tyrime, kuriame dalyvavo 46 vaikai (nuo 6 iki 17 metų amžiaus), sergantys vidutinio sunkumo su entezitu susijusiu artritu. Pacientai atsitiktiniu būdu 12 savaičių kas antrą savaitę gavo adalimumabo, skiriant jo 24 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozę (iki maksimalios 40 mg dozės), arba placebo. Po dvigubai koduoto laikotarpio sekė atviros tyrimo laikotarpis, kurio metu iki papildomų 192 savaičių pacientams buvo skiriamas adalimumabas po 24 mg/m² kūno paviršiaus ploto iki maksimalios 40 mg dozės kas antrą savaitę leidžiant po oda. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo procentinis pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 12-osios savaitės, nustatant, kiek iš aktyvių sąnarių buvo pažeista artrito (sąnariai patinę ne dėl deformacijos arba sąnariai, netekę judrumo, kartu su skausmu ir (arba) padidėjusiu jautrumu). Adalimumabą vartojusiems pacientams pagrindinės vertinamosios baigties procentinio sumažėjimo vidurkis buvo –62,6 % (procentinio pokyčio mediana –88,9 %), lyginant su –11,6 % rodikliu (procentinio pokyčio mediana –50,0 %) placebo vartojusiems pacientams. Aktyvių artrito pažeistų sąnarių skaičiaus sumažėjimas išliko per atvirąjį tyrimo laikotarpį iki 156-osios tyrimo savaitės 26 iš 31 (84 %) adalimumabą vartojusių pacientų, kurie toliau dalyvavo tyrime. Nors duomenys nebuvo statistiškai reikšmingi, daugumai pacientų buvo pastebėtas klinikinis antrinių vertinamųjų baigčių, tokių, kaip entezito pažeistų sričių, jautrių sąnarių skaičiaus, patinusių sąnarių skaičiaus, Pediatriinio ACR 50 atsako ir Pediatriinio ACR 70 atsako, pagerėjimas.

Plokštelinė psoriazė vaikams

Adalimumabo veiksmingumas buvo vertintas atsitiktinių imčių dvigubai koduotame kontroliuojamajame tyrime su 114 pacientų vaikų nuo 4 metų amžiaus, sergančių sunkia lėtine plokšteline psoriaze, apibrėžta pagal bendrąjį gydytojo vertinimą (angl. *Physicians global assessment*, PGA) ≥ 4 balais arba kai įtraukta >20 % kūno paviršiaus ploto, arba įtraukta >10 % kūno paviršiaus ploto su labai storais pakenkimais, arba psoriazės ploto ir sunkumo indeksas (PPSI) (angl. *Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 20 ar ≥ 10 , esant kliniškai reikšmingam veido, lytinių organų arba plaštakų / pėdų pakenkimui), kuriems liga buvo nepakankamai kontroliuojama vietiniu gydymu ir gydymu saulės spinduliais ar fototerapija.

Pacientai vartojo po 0,8 mg/kg kūno svorio adalimumabo dozę kas antrą savaitę (iki 40 mg), po 0,4 mg/kg kas antrą savaitę (iki 20 mg) arba metotreksatą 0,1–0,4 mg/kg kartą per savaitę (iki 25 mg). 16-ąją savaitę teigiamas veiksmingumo atsakas (pvz., PPSI 75) nustatytas didesniai skaičiui atsitiktinai atrinktų pacientų, vartojusių 0,8 mg/kg adalimumabo, negu atsitiktinai atrinktų pacientų, vartojusių 0,4 mg/kg kas antrą savaitę ar gavusių MTX.

22 lentelė. 16-osios savaitės veiksmingumo rezultatai plokšteline psoriaze sergantiems vaikams

	MTX^a N = 37	0,8 mg/kg adalimumabo kas antrą savaitę N = 38
PPSI 75 ^b	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: švaru / minimalus pakenkimas ^c	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)

^a MTX = metotreksatas

^b P = 0,027; 0,8 mg/kg adalimumabo lyginant su MTX

^c P = 0,083; 0,8 mg/kg adalimumabo lyginant su MTX

Pacientams, kuriems nustatytas PPSI 75 ir PGA įvertinimas „švaru / minimalus pakenkimas“, buvo nutrauktas gydymas iki 36 savaičių ir jie buvo stebimi, ar liga tebėra kontroliuojama (t. y., ar PGA nepablogėjo bent 2 balais). Paskui pacientai buvo pakartotinai gydomi adalimumabu po 0,8 mg/kg kas antrą savaitę papildomai 16 savaičių ir šio pakartotinio gydymo metu stebėtas atsako dažnis buvo panašus, kaip ir ankstesnio dvigubai koduoto laikotarpio metu: PPSI 75 atsakas gautas 78,9 % (15 iš 19 tiriamųjų), ir PGA įvertinimas „švaru / minimalus pakenkimas“ nustatytas 52,6 % (10 iš 19 tiriamųjų).

Atvirajame tyrimo etape rodikliai PPSI 75 ir PGA „švaru / minimalus pakenkimas“ išliko papildomas 52 savaites, kurių metu nebuvo gauta naujų saugumo duomenų.

Supūliavęs hidradenitas paaugliams

Klinikinių adalimumabo tyrimų su pacientais paaugliais, sergančiais supūliavusiu hidradenitu, nėra. Adalimumabo veiksmingumas, skiriant jo paaugliams supūliavusiam hidradenitui gydyti, yra prognozuotas remiantis jo veiksmingumu ir ekspozicijos - atsako santykiu suaugusiems pacientams, kuriems yra supūliavęs hidradenitas, bei tikimybe, kad ligos eiga, patofiziologija ir vaistinio preparato poveikis iš esmės panašūs į suaugusių pacientų ligos eigą, patofiziologiją ir vaistinio preparato poveikį, esant tokiems patiems ekspozicijos lygiams. Rekomenduojamos adalimumabo dozės saugumas paaugliams, sergantiems supūliavusiu hidradenitu, yra paremtas adalimumabo saugumo profilio požymių persikryžiovimu suaugusiems ir vaikams, skiriant vaistinio preparato panašiomis dozėmis ar dažniau (žr. 5.2 skyrių).

Krono liga vaikams

Adalimumabas buvo vertintas daugiacentriame atsitiktinių imčių dvigubai koduotame klinikiniame tyrime, skirtame įvertinti įsotinamojo ir palaikomojo gydymo veiksmingumą ir saugumą, nuo kūno masės priklausančiomis dozėmis (<40 kg arba ≥40 kg). Tyrime dalyvavo 192 vaikai, nuo 6 iki 17 metų (imtinai) amžiaus, segantys vidutinio sunkumo ir sunkia Krono liga (KL), kuriems Krono ligos aktyvumo indeksas vaikams (angl. *Paediatric Crohn's Disease Activity Index*, PCDAI) >30. Atrinkti tiriamieji, kuriems įprastas Krono ligos gydymas buvo neveiksmingas (įskaitant kortikosteroidus ir / ar imunomodulatorius). Tiriamiesiems taip pat anksčiau galėjo nebūti atsako į infliksimabą arba jie galėjo jo netoleruoti.

Visi dalyvaujantys tyrime gavo atvirąjį įsotinamąjį gydymą nuo kūno masės priklausančiomis dozėmis: pacientai, sveriantys ≥40 kg: 160 mg 0-inę savaitę ir 80 mg 2-ąją savaitę, o pacientai, sveriantys <40 kg, atitinkamai 80 mg ir 40 mg.

4-ąją savaitę tiriamieji, priklausomai nuo jų esamos kūno masės, buvo atsitiktinai suskirstyti 1:1 į mažos dozės ir standartinės dozės palaikomojo gydymo grupes. Žr. 23 lentelę.

23 lentelė. Palaikomasis gydymas

Paciento svoris	Maža dozė	Standartinė dozė
<40 kg	10 mg kas antrą savaitę	20 mg kas antrą savaitę
≥40 kg	20 mg kas antrą savaitę	40 mg kas antrą savaitę

Veiksmingumo rezultatai

Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis – klinikinė remisija 26-ąją savaitę, apibūdinama kaip ≤10 PKLAI (PCDAI) balas.

Klinikinės remisijos ir klinikinio atsako (kai PKLAI sumažėjimas mažiausiai 15 balų lyginant su pradiniu) rezultatai pateikti 24 lentelėje. Gydymo kortikosteroidais arba imunomodulatoriais nutraukimo rodikliai pateikti 25 lentelėje.

24 lentelė. Krono ligos vaikams tyrimas – PKLAI (PCDAI) klinikinė remisija ir atsakas

	Standartinė dozė 40/20 mg kas antrą savaitę N = 93	Maža dozė 20/10 mg kas antrą savaitę N = 95	P reikšmė*
26 savaitė			
Klinikinė remisija	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinikinis atsakas	59,1 %	48,4 %	0,073
52 savaitė			
Klinikinė remisija	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinikinis atsakas	41,9 %	28,4 %	0,038

* p reikšmė lyginant standartinę dozę su maža doze.

25 lentelė. Krono ligos vaikams tyrimas – gydymo kortikosteroidais arba imunomodulatoriais nutraukimas ir fistulės remisija

	Standartinė dozė 40/20 mg kas antrą savaitę	Maža dozė 20/10 mg kas antrą savaitę	P reikšmė ¹
Gydymo kortikosteroidais nutraukimas	N = 33	N = 38	
26 savaitė	84,8 %	65,8 %	0,066
52 savaitė	69,7 %	60,5 %	0,420
Gydymo imunomodulatoriais nutraukimas²	N = 60	N = 57	
52 savaitė	30,0 %	29,8 %	0,983
Fistulės remisija³	N = 15	N = 21	
26 savaitė	46,7 %	38,1 %	0,608
52 savaitė	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ p reikšmė lyginant standartinę dozę su maža doze.

² gydymas imunosupresantais, tyrėjo nuožiūra, gali būti nutraukiamas ne anksčiau kaip 26 savaitę, jeigu pacientas atitinka klinikinio atsako kriterijus.

³ apibūdinamas visų fistulių, lyginant su pradine būkle, užsidarymu, nustatomu mažiausiai 2 kartus iš eilės.

Statistiškai patikimas kūno masės indekso padidėjimas ir augimo greitis (pagerėjimas), lyginant su pradiniais duomenimis, iki 26 ir 52 savaitės buvo stebimas abiejose gydymo grupėse.

Statistiškai ir klinikiškai požiūriu reikšmingas gyvenimo kokybės pagerėjimas (įskaitant IMPACT III), lyginant su pradiniais duomenimis, taip pat buvo stebimas abiejose gydymo grupėse.

Šimtas pacientų (n = 100), dalyvavusių Krono ligos tyrime vaikams, toliau tęsė dalyvavimą atvirajame ilgalaikiame tęstiniame tyrime. Po 5 gydymo adalimumabu metų 74,0 % (37 iš 50) iš tyrime likusių 50 pacientų buvo klinikinėje remisijoje ir 92,0 % (46 iš 50) pacientų išlaikė klinikinį atsaką vertinant pagal PKLAI (PCDAI).

Opinis kolitas vaikams

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo vertinti daugiacentriame, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame klinikiname tyrime, kuriame dalyvavo 93 pacientai vaikai nuo 5 iki 17 metų, sergantys vidutinio sunkumo ir sunkiu opiniu kolitu (balų skaičius pagal Mayo skalę 6–12 ir tarpinis endoskopijos balas 2–3, patvirtinta centralizuotai endoskopija), kurių atsakas buvo nepakankamas arba kurie netoleravo įprasto gydymo. Maždaug 16 % tyrime dalyvavusių pacientų ankstesnis gydymas TNF antagonistu buvo neveiksmingas. Pacientams, kurie prieš įtraukimą į tyrimą vartojo kortikosteroidus, buvo leidžiama palaipsniui mažinti gydymą kortikosteroidais po 4-os savaitės.

Pradiniu tyrimo laikotarpiu 77 pacientams atsitiktine tvarka santykiu 3:2 buvo paskirtas dvigubai koduotas gydymas įsotinamąją 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) adalimumabo doze 0-ą ir 1-ą savaitėmis ir 1,2 mg/kg (ne didesne kaip 80 mg) doze 2-ą savaitę arba 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) įsotinamąją doze 0-ą savaitę, placebo 1-ą savaitę ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) doze 2-ą savaitę. Abi grupės 4-ą ir 6-ą savaitėmis vartojo 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg). Pakoregavus tyrimo planą, likę pradiniu laikotarpiu įtraukti 16 pacientų buvo atvirai gydomi 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) įsotinamąją adalimumabo doze 0-ą ir 1-ą savaitėmis ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) doze 2-ą savaitę.

8-ą savaitę 62 pacientai, kuriems pasireiškė klinikinis atsakas pagal dalinį Mayo skalės balą (PMS) (angl. *Partial Mayo Score*); apibrėžiama kaip PMS sumažėjimas ≥ 2 balais ir ≥ 30 % nuo pradinės vertės), buvo vienodai atsitiktine tvarka paskirstyti dvigubai koduotam palaikomajam gydymui 0,6 mg/kg (ne didesne kaip 40 mg) adalimumabo doze kas savaitę arba 0,6 mg/kg (ne didesne kaip 40 mg) palaikomąją doze kas antrą savaitę. Prieš pakeičiant tyrimo planą, 12 papildomų pacientų, kuriems buvo stebėtas klinikinis atsakas pagal PMS, buvo atsitiktine tvarka paskirti vartoti placebo, bet neįtraukti į patvirtinamąją veiksmingumo analizę.

Ligos paūmėjimas buvo apibrėžtas kaip PMS padidėjimas bent 3 balais (pacientams, kurių PMS 8-ą savaitę buvo 0–2 balų), bent 2 balais (pacientams, kurių PMS 8-ą savaitę buvo 3–4 balai) arba bent 1 balu (pacientams, kurių PMS 8-ą savaitę buvo 5–6 balai).

Pacientai, kurie atitiko ligos paūmėjimo kriterijus 12-ąją savaitę arba vėliau, buvo atsitiktine tvarka paskirti vartoti pakartotinę įsotinamąją 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) dozę arba 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg) ir po to toliau atitinkamą palaikomąją dozę.

Veiksmingumo rezultatai

Tyrimo papildomos pagrindinės vertinamosios baigtys buvo klinikinė remisija pagal PMS (apibrėžiama kaip PMS ≤ 2 ir nėra atskiro subvieneto >1) 8-ą savaitę ir klinikinė remisija pagal FMS (visą Mayo skalės balą, angl. *Full Mayo Score*) (apibrėžiama kaip balas pagal Mayo skalę ≤ 2 be tarpinio balo >1) 52-ą savaitę pacientams, kurie pasiekė klinikinį atsaką pagal PMS 8-ą savaitę.

Klinikinės remisijos dažniai pagal PMS 8-ą savaitę pacientams kiekvienoje adalimumabo dvigubai koduotoje pradinėje grupėje pateikti 26 lentelėje.

26 lentelė. Klinikinė remisija pagal PMS 8-ąją savaitę

	Adalimumabas^a Ne daugiau kaip 160 mg 0- inę savaitę / placebo 1-ąją savaitę N = 30	Adalimumabas^{b, c} Ne daugiau kaip 160 mg 0-inę savaitę ir 1-ąją savaitę N = 47
Klinikinė remisija	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)

^a 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) adalimumabo 0-ą savaitę, placebo 1-ą savaitę ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) 2-ą savaitę

^b 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) adalimumabo 0-ą savaitę bei 1-ą savaitę ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) 2-ą savaitę

^c Neįskaičiuojant atviros įsotinosios 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) adalimumabo dozės 0-ą savaitę bei 1-ą savaitę ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) 2-ą savaitę

1-a pastaba. Abi pradinės grupės 4-ą ir 6-ą savaitėmis vartojo 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg).

2-a pastaba. Pacientai, kuriems trūko duomenų 8-ą savaitę, buvo laikomi neatitinkančiais vertinamosios baigties.

52-ą savaitę klinikinė remisija pagal FMS 8-ą savaitę atsaką turėjusiems pacientams, klinikinis atsakas pagal FMS (apibrėžiamas kaip Mayo skalės balo sumažėjimas ≥ 3 balais ir ≥ 30 % nuo pradinės vertės) 8-ą savaitę atsaką turėjusiems pacientams, gleivinės gijimas (apibrėžiamas kaip Mayo endoskopijos subvienetas ≤ 1) 8-ą savaitę atsaką turėjusiems pacientams, klinikinė remisija pagal FMS 8-ą savaitę remisiją patyrusiems pacientams, ir dalis tiriamųjų su remisija be kortikosteroidų pagal

FMS tarp 8-ą savaitę atsaką turėjusių pacientų buvo įvertinta pacientams, kurie vartojo adalimumabą dvigubai koduotomis, ne didesnėmis kaip 40 mg (0,6 mg/kg) kas antrą savaitę ir ne didesnėmis kaip 40 mg (0,6 mg/kg) kas savaitę palaikomosiomis dozėmis (27 lentelė).

27 lentelė. Veiksmingumo rezultatai 52-ą savaitę

	Adalimumabas^a Ne daugiau kaip 40 mg kas antrą savaitę N = 31	Adalimumabas^b Ne daugiau kaip 40 mg kiekvieną savaitę N = 31
Klinikinė remisija 8-ą savaitę PMS atsaką turėjusiems pacientams	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klinikinis atsakas 8-ą savaitę PMS atsaką turėjusiems pacientams	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Gleivinės gijimas 8-ą savaitę PMS atsaką turėjusiems pacientams	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Klinikinė remisija 8-ą savaitę PMS remisiją turėjusiems pacientams	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Remisija be kortikosteroidų 8-ą savaitę PMS atsaką turėjusiems pacientams ^c	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)

^a 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg) adalimumabo kas antrą savaitę

^b 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg) adalimumabo kiekvieną savaitę

^c Pacientams, kurie pradžioje vartojo kortikosteroidus

Pastaba. Pacientai, kuriems trūko duomenų 52-ą savaitę arba kurie buvo paskirti kartotiniam įsotinamajam ar palaikomajam gydymui, buvo laikomi kaip neturėję atsako 52-os savaitės vertinamosioms baigtims

Papildomos tiriamosios veiksmingumo vertinamosios baigtys apėmė klinikinį atsaką pagal vaikų opinio kolito aktyvumo indeksą (PUCAI, angl. *Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index*) (apibrėžiamą kaip PUCAI sumažėjimas ≥ 20 balų nuo pradinės vertės) ir klinikinę remisiją pagal PUCAI (apibūdinamą kaip PUCAI < 10) 8-ą ir 52-ą savaitėmis (28 lentelė).

28 lentelė. Tiriamųjų vertinamųjų baigčių rezultatai pagal PUCAI

	8-a savaitė	
	Adalimumabas^a Ne daugiau kaip 160 mg 0-ę savaitę / placebas 1-ą savaitę N = 30	Adalimumabas^{b, c} Ne daugiau kaip 160 mg 0-ę savaitę ir 1-ą savaitę N = 47
Klinikinė remisija pagal PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Klinikinis atsakas pagal PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)

	52-a savaitė	
	Adalimumabas ^d Ne daugiau kaip 40 mg kas antrą savaitę N = 31	Adalimumabas ^e Ne daugiau kaip 40 mg kiekvieną savaitę N = 31
Klinikinė remisija pagal PUCAI 8-ą savaitę PMS atsaką turėjusiems pacientams	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Klinikinis atsakas pagal PUCAI 8-ą savaitę PMS atsaką turėjusiems pacientams	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)

^a 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) adalimumabo 0-ę savaitę, placebo 1-ą savaitę ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) 2-ą savaitę

^b 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) adalimumabo 0-ę savaitę bei 1-ą savaitę ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) 2-ą savaitę

^c Neįskaičiuojant atviruoju būdu vartotos 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) įsotinosios adalimumabo dozės 0-ę savaitę bei 1-ą savaitę ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) 2-ą savaitę

^d 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg) adalimumabo kas antrą savaitę

^e 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg) adalimumabo kiekvieną savaitę

1-a pastaba. Abi pradinės grupės 4-ą ir 6-ą savaitėmis vartojo 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg)

2 pastaba. Pacientai, kuriems trūko duomenų 8-ą savaitę, buvo laikomi neatitinkančiais vertinamųjų baigčių

3 pastaba. Pacientai, kuriems trūko duomenų 52-ą savaitę arba kurie buvo paskirti kartotiniam įsotinamajam ar palaikomajam gydymui, buvo laikomi kaip neturėję atsako 52-os savaitės vertinamosioms baigtims.

Iš adalimumabu gydytų pacientų, kuriems pakartotinai buvo skirtas įsotinamasis gydymas palaikomoju laikotarpiu, 2 iš 6 (33 %) pasiekė klinikinį atsaką pagal FMS 52-ą savaitę.

Gyvenimo kokybė

Adalimumabu gydomose grupėse kliniškai reikšmingi pagerėjimai nuo pradinės būklės buvo stebimi pagal IMPACT III ir prižiūrinčiojo asmens darbo produktyvumo bei veiklos apribojimų (WPAI, angl. *Work Productivity and Activity Impairment*) klausimyno balus.

Kliniškai reikšmingai padidėjo (pagerėjo) augimo greitis, palyginti su pradiniais duomenimis, tiriamiesiems, gydytiems adalimumabu, grupėse, ir kliniškai reikšmingai padidėjo (pagerėjo) kūno masės indeksas, palyginti su pradiniais duomenimis tiriamiesiems, kurie vartojo didelę ne daugiau kaip 40 mg (0,6 mg/kg) palaikomąją dozę kiekvieną savaitę.

Vaikų uveitas

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas atsitiktinių imčių dvigubai koduoto kontroliuojamo tyrimo su 90-čia vaikų nuo 2 iki <18 metų, kurie sirgo su aktyviu jaunatviniu idiopatinio artritu susijusiu neinfekciniu priekiniu uveitu ir kuriems bent 12 savaičių trukmės gydymas metotreksatu buvo neveiksmingas, metu. Pacientai gavo placebo arba 20 mg adalimumabo (jei svėrė <30 kg) arba 40 mg adalimumabo (jei svėrė ≥30 kg) kas antrą savaitę kartu su jiems skirta pradine metotreksato doze.

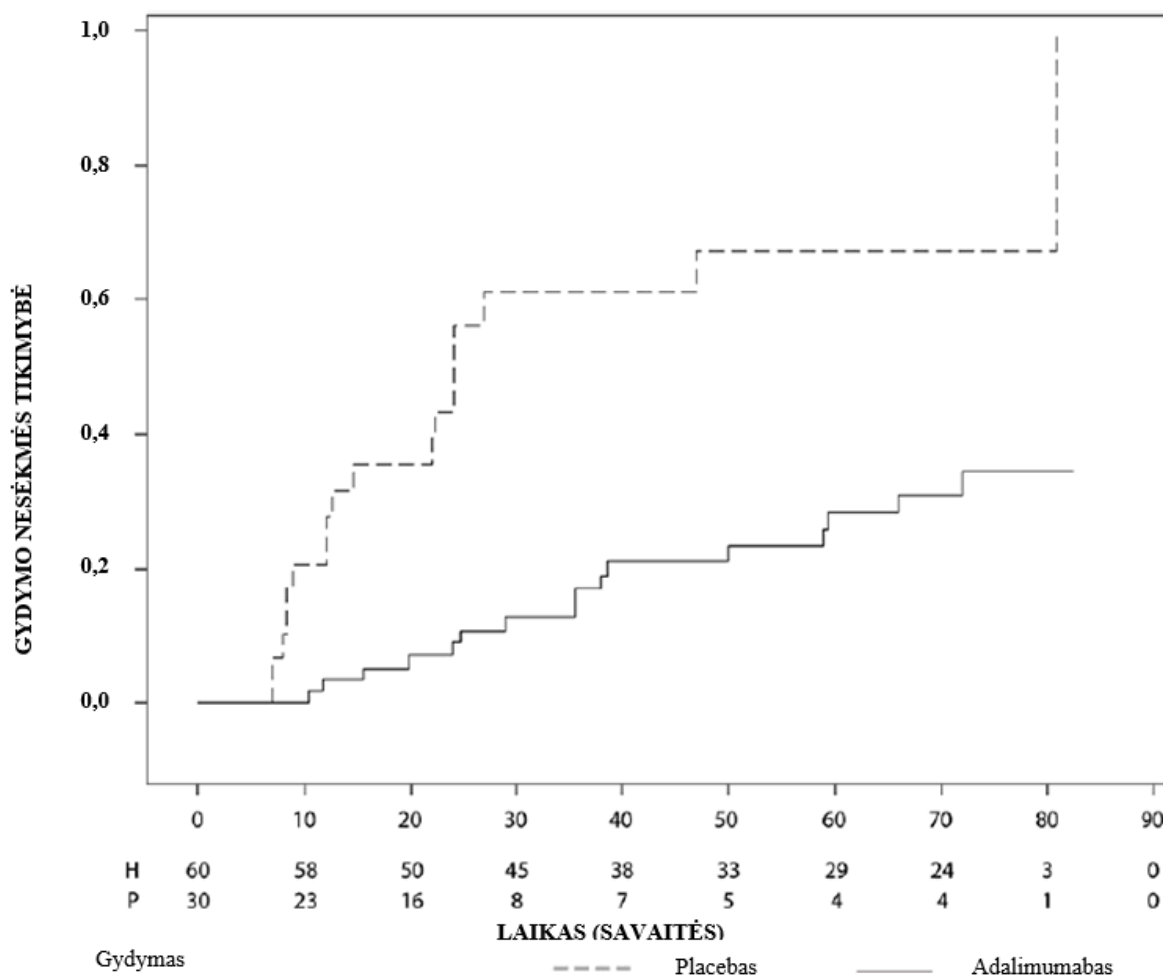
Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo laikas iki gydymo nesėkmės. Gydymo nesėkmę apibrėžiantys kriterijai buvo akies uždegimo pablogėjimas ar ilgalaikis neagerėjimas, dalinis pagerėjimas su ilgalaikių kitų akių ligų išsivystymu arba kitų akių ligų pablogėjimas, neleistinų vaistinių preparatų vartojimas kartu ir ilgalaikis gydymo nutraukimas.

Klinikinis atsakas

Adalimumabas, lyginant su placebo, reikšmingai pailgino laiką iki gydymo nesėkmės (žr. 2 pav., $p < 0,0001$ iš *log rank* testo). Laiko mediana iki gydymo nesėkmės buvo 24,1 savaitės tiriamiesiems, gydytiems placebo, kai tuo tarpu laiko mediana iki gydymo nesėkmės tiriamiesiems, gydytiems adalimumabu, nustatyta nebuvo, nes mažiau nei pusė iš šių tiriamųjų patyrė gydymo nesėkmę.

Adalimumabas reikšmingai sumažino gydymo nesėkmės riziką 75 %, lyginant su placebo, ką rodo rizikos santykis (angl. *hazard ratio*, HR = 0,25 [95 % PI: 0,12; 0,49]).

2 pav. Kaplan-Meier kreivės, apibendrinančios laiką iki gydymo nesėkmės vaikų uveito tyrime



Pastaba. P = placebo (riziką turinčių reiškinių skaičius); H = adalimumabas (riziką turinčių reiškinių skaičius).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija ir pasiskirstymas

Nuo 4 iki 17 metų amžiaus pacientams, sergantiems jaunatviniu idiopatinio poliartritu (JIA), skiriant po 24 mg/m² (maksimali dozė 40 mg) po oda kas antrą savaitę, vidutinė pusiausvyrinė mažiausia adalimumabo koncentracija serume (vertės matuotos nuo 20 iki 48 savaitės) buvo 5,6 ±5,6 µg/ml (102 % CV), kai adalimumabo vartota be metotreksato, ir 10,9 ±5,2 µg/ml (47,7 % CV), kai kartu vartota metotreksato.

JIA sergantiems nuo 2 iki <4 metų amžiaus arba 4 metų amžiaus ir vyresniems vaikams, sveriantiems <15 kg ir gydytiems 24 mg/m² adalimumabo, vidutinė mažiausia adalimumabo koncentracija serume esant pusiausvyrinei apykaitai, buvo 6,0 ±6,1 µg/ml (101 % CV), skiriant adalimumabą be metotreksato, ir 7,9 ±5,6 µg/ml (71,2 % CV), skiriant kartu su metotreksatu.

Nuo 6 iki 17 metų amžiaus pacientams, sergantiems su entezitu susijusiu artritu, skyrus preparato po 24 mg/m² (maksimali dozė 40 mg) po oda kas antrą savaitę, vidutinė mažiausia adalimumabo koncentracija serume esant pusiausvyrinei apykaitai (vertės matuotos 24-ąją savaitę) siekė 8,8 ±6,6 µg/ml, kai adalimumabo vartota be metotreksato, ir 11,8 ±4,3 µg/ml, kai kartu vartota metotreksato.

Pacientams vaikams, sergantiems lėtine plokšteline psoriaze, leidžiant po oda 0,8 mg/kg (maksimali dozė 40 mg) kas antrą savaitę, nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai vidutinė $\pm$ SD adalimumabo mažiausioji koncentracija buvo maždaug $7,4 \pm 5,8$ μ g/ml (79 % CV).

Adalimumabo ekspozicija paauglių, sergančių supūliavusiu hidradenitu, organizme prognozuota atliekant populiacijos farmakokinetinį modeliavimą ir imitavimą, remiantis farmakokinetikos rodmenų persikryžavimu vaikams, sergantiems kitomis ligomis (vaikų psoriaze, jaunatviniu idiopatinio artritu, vaikų Krono liga ir su entezitu susijusiu artritu). Rekomenduojamas dozavimo režimas paaugliams, sergantiems supūliavusiu hidradenitu, yra 40 mg kas antrą savaitę. Kadangi kūno dydis gali paveikti adalimumabo ekspoziciją, paaugliams, kurių kūno masė didesnė, ir tiems, kurių atsakas į gydymą nepakankamas, gali būti naudinga vartoti suaugusiesiems rekomenduojamą 40 mg dozę kas savaitę.

Vaikams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkia Krono liga (KL), atvirosios fazė tyrimo skirta įsotinamoji adalimumabo dozė buvo 160/80 mg arba 80/40 mg 0-inę ir 2-ąją savaites, priklausomai nuo kūno masės, kai riba yra 40 kg. 4-ąją savaitę pacientai atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 suskirstyti į standartinės dozės (40/20 mg kas antrą savaitę) arba mažos dozės (20/10 mg kas antrą savaitę) palaikomojo gydymo grupes, atsižvelgiant į jų kūno masę. Vidutinė ($\pm$ SD) adalimumabo koncentracija serume 4-ąją savaitę buvo $15,7 \pm 6,6$ μ g/ml pacientams, svėrusiems ≥ 40 kg (160/80 mg), ir $10,6 \pm 6,1$ μ g/ml pacientams, svėrusiems < 40 kg (80/40 mg).

Pacientams, kurie tęsė atsitiktinių imčių būdu skirtą gydymą, vidutinė ($\pm$ SD) adalimumabo koncentracija 52-ąją savaitę buvo $9,5 \pm 5,6$ μ g/ml standartinės dozės grupėje ir $3,5 \pm 2,2$ μ g/ml mažos dozės grupėje. Vidutinė koncentracija buvo palaikoma pacientams, kurie tęsė gydymą adalimumabu kas antrą savaitę 52 savaites. Pacientų, kuriems dozė padidinta iš vartojimo kas antrą savaitę iki vartojimo kiekvieną savaitę, vidutinė ($\pm$ SD) adalimumabo koncentracija serume 52-ąją savaitę buvo $15,3 \pm 11,4$ μ g/ml (40/20 mg, kiekvieną savaitę) ir $6,7 \pm 3,5$ μ g/ml (20/10 mg, kiekvieną savaitę).

Pacientams vaikams, sergantiems opinio kolitu, po oda skyrus pagal kūno masę pritaikytą 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg) dozę kas antrą savaitę, nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai vidutinė adalimumabo mažiausioji koncentracija serume 52-ąją savaitę buvo maždaug $5,01 (\pm 3,28)$ μ g/ml. Pacientams, kuriems skirta 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg) dozė kiekvieną savaitę, nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai vidutinė adalimumabo mažiausioji koncentracija serume ($\pm$ SD) 52-ąją savaitę buvo maždaug $15,7 (\pm 5,60)$ μ g/ml.

Adalimumabo ekspozicija uveitu sergančių vaikų organizme prognozuota naudojant populiacijos farmakokinetinį modeliavimą ir imitavimą, remiantis kryžminiais farmakokinetikos rodmenimis vaikams, sergantiems kitomis ligomis (vaikų psoriaze, jaunatviniu idiopatinio artritu, Krono liga vaikams ir su entezitu susijusiu artritu). Klinikinių duomenų apie įsotinosios dozės skyrimą < 6 metų amžiaus vaikams nėra. Atsižvelgiant į prognozuojamą ekspoziciją gali būti, kad neskiriant metotreksato, dėl įsotinosios dozės padidės sisteminė ekspozicija.

Ekspozicijos ir atsako santykis vaikų populiacijoje

Remiantis klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo jaunatviniu idiopatinio artritu (jaunatviniu idiopatinio poliartritu ir su entezitu susijusiu artritu) sergantys pacientai, duomenimis nustatytas ekspozicijos ir atsako santykis tarp preparato koncentracijos kraujo plazmoje ir Ped ACR 50 atsako. Adalimumabo koncentracija kraujo plazmoje, kuri sukelia pusę didžiausios Ped ACR 50 atsako tikimybės (EC50), buvo 3 μ g/ml (95 % PI: 1–6 μ g/ml).

Ekspozicijos ir atsako santykis tarp adalimumabo koncentracijos ir veiksmingumo pacientams vaikams, sergantiems sunkia lėtine plokšteline psoriaze, atitinkamai nustatyti pagal PPSI 75 ir PGA kriterijus, kai oda buvo atitinkamai švari arba minimaliai pažeista. Odos švarumas arba minimalus jos pažeidimas pagal PPSI 75 ir PGA didėjo, didinant adalimumabo koncentracijas, abiem atvejais su panašiu EC50, kuris siekė maždaug 4,5 μ g/ml (95 % PI atitinkamai 0,4–47,6 ir 1,9–10,5).

Suaugusieji

Suleidus po oda vienkartinę 40 mg dozę, adalimumabo absorbcija ir pasiskirstymas vyksta lėtai, o didžiausia koncentracija serume susidaro praėjus maždaug 5 paroms po suvartojimo. Absoliučiojo adalimumabo biologinio įsisavinimo vidurkis, apskaičiuotas vertinant trijų tyrimų duomenis po vienkartinės 40 mg dozės po oda, siekė 64 %. Po vienkartinės 0,25–10 mg/kg dozės, suleistos į veną, koncentracija buvo proporcinga dozei. Po 0,5 mg/kg (~40 mg) dozės klirensas svyravo nuo 11 iki 15 ml/val., pasiskirstymo tūris (Vss) svyravo nuo 5 iki 6 litrų, o vidutinis galutinės eliminacijos fazės pusperiodis siekė maždaug dvi savaites. Keliems reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams adalimumabo koncentracija sinoviniame skystyje sudarė 31–96 % koncentracijos serume.

Reumatoidiniu artritu (RA) sergantiems suaugusiems pacientams suleidus 40 mg adalimumabo po oda kas antrą savaitę, vidutinė pastovi koncentracija buvo atitinkamai maždaug 5 µg/ml (kai kartu nevartota metotreksato) ir 8–9 µg/ml (kai kartu vartota metotreksato). Adalimumabo pusiausvyros koncentracijos tūris serume (esant pusiausvyrinei apykaitai) didėjo maždaug proporcingai dozei, kai leistos 20 mg, 40 mg ir 80 mg dozės po oda kas antrą savaitę ir kiekvieną savaitę.

Psoriaze sergantiems suaugusiems pacientams monoterapijai skiriant po 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę, vidutinė mažiausioji koncentracija nusistovėjęs apykaitai buvo 5 µg/ml.

Supūliavusiu hidradenitu sergantiems suaugusiems pacientams, po 160 mg adalimumabo dozės 0-inę savaitę ir 80 mg 2-ąją savaitę, 2-ąją ir 4-ąją savaitėmis pasiekama mažiausia adalimumabo koncentracija serume būna maždaug 7–8 µg/ml. Vartojusiems 40 mg adalimumabo kiekvieną savaitę, 12–36 savaitėmis nustatyta vidutinė mažiausia pusiausvyrinė koncentracija siekė maždaug 8–10 µg/ml.

Gydymo pradžios laikotarpiu, Krono liga sergantiems pacientams, vartojusiems įsotinamąją 80 mg adalimumabo dozę 0-inę savaitę, po kurios skirta 40 mg adalimumabo 2-ąją savaitę, nustatyta mažiausia adalimumabo koncentracija serume siekė maždaug 5,5 µg/ml. Gydymo pradžios laikotarpiu, po įsotinosios 160 mg adalimumabo dozės 0-inę savaitę ir 80 mg adalimumabo dozės 2-ąją savaitę, mažiausia adalimumabo koncentracija serume būna maždaug 12 µg/ml. Krono liga sergantiems pacientams, kurie vartojo palaikomąją 40 mg adalimumabo dozę kas antrą savaitę, vidutinė mažiausia koncentracija nusistovėjęs pusiausvyrinei apykaitai buvo maždaug 7 µg/ml.

Uveitu sergantiems suaugusiems pacientams skiriant įsotinamąją 80 mg adalimumabo dozę 0-inę savaitę, po kurios pradedant 1-ąją savaitę kas antrą savaitę vartota 40 mg adalimumabo dozė, pasiekta maždaug 8–10 µg/ml vidutinė pusiausvyrinė koncentracija.

Populiacijos farmakokinetikos ir farmakokinetikos / farmakodinamikos modeliavimo ir imitavimo būdai numatė panašią adalimumabo ekspoziciją ir veiksmingumą pacientams, vartojantiems 80 mg kas antrą savaitę, ir pacientams, vartojantiems 40 mg kiekvieną savaitę (įskaitant suaugusius pacientus, sergančius RA, supūliavusiu hidradenitu, OK, KL arba Ps, paauglius, sergančius supūliavusiu hidradenitu ir ≥40 kg sveriančius vaikus, sergančius KL ir OK).

Eliminacija

Populiacijos farmakokinetikos analizė, atlikta su 1 300 RA sergančių pacientų duomenimis, parodė, kad didėjant kūno svoriui adalimumabo klirensas turi tendenciją didėti. Atsižvelgus į kūno svorio skirtumus, nustatyta, kad lytis ir amžius įtakos adalimumabo klirensui turi mažai. Laisvojo adalimumabo (nesusijungusio su antikūnais prieš adalimumabą, AAA) koncentracija serume buvo mažesnė pacientams, kuriems rasta AAA.

Kepenų arba inkstų funkcijos sutrikimas

Adalimumabo tyrimų su pacientams, kurių sutrikusi kepenų arba inkstų funkcija, neatlikta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikiniai duomenys, gauti vienkartinės dozės toksiškumo, kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo tyrimų metu, ypatingo pavojaus žmogui nerodo.

Toksiškumo embriono ir vaisiaus vystymuisi / perinataliniam vystymuisi tyrimai, atlikti su *cynomolgus* beždžionėmis, kurioms duota 0 mg/kg, 30 mg/kg ir 100 mg/kg (po 9–17 beždžionių grupėje), žalingo adalimumabo poveikio vaisiui neparodė. Kancerogeniškumo tyrimų ir standartinių vaisingumo bei postnatalinio toksiškumo įvertinimo tyrimų su adalimumabu neatlikta, nes nebuvo tinkamų modelių antikūnams, kuriems būdingas ribotas kryžminis reaktyvumas su graužikų TNF, ir dėl neutralizuojančių antikūnų graužikų organizme atsiradimo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

L-histidinas
L-histidino hidrochloridas monohidratas
Sacharozė
Dinatrio edetatas dihidratas
L-metioninas
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vieną Amsparity flakoną galima laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 30 parų. Flakonas turi būti apsaugotas nuo šviesos ir jį reikia išmesti, jeigu jis nebuvo panaudotas per 30 parų.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Amsparity 40 mg injekcinis tirpalas tiekiamas vienkartiname flakone (I tipo stiklo) su gumos kamščiais, aliuminio veržtuvais ir nuimamais sandarikliais.

1 pakuotėje yra 2 dėžutės, kurių kiekvienoje yra:
1 flakonas (0,8 ml sterilus tirpalo), 1 tuščias sterilus injekcinis švirkštas, 1 adata, 1 flakono adapteris ir 2 alkoholiu suvilgyti tamponai.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/19/1415/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2020 m. vasario 13 d.
Paskutinio perregistravimo data 2024 m. rugsėjo 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Amsparity 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
Amsparity 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Amsparity 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Kiekviename 0,8 ml vienadoziame užpildytame švirkšte yra 40 mg adalimumabo (*adalimumabum*).

Amsparity 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

Kiekviename 0,8 ml vienadoziame užpildytame švirkštiklyje yra 40 mg adalimumabo (*adalimumabum*).

Adalimumabas – tai rekombinantinis žmogaus monokloninis antikūnas, gaminamas kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelėse.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekviename 0,8 ml vienadoziame užpildytame švirkšte ir vienadoziame užpildytame švirkštiklyje su 40 mg Amsparity injekcinio tirpalo yra 0,16 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,2 mg/ml polisorbato 80.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija).

Skaidrus bespalvis arba labai šviesiai rusvas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Reumatoidinis artritas

Amsparity, vartojant kartu su metotreksatu, skiriamas:

- suaugusiųjų vidutinio sunkumo ar sunkiam aktyviam reumatoidiniam artritui gydyti, kai ligą modifikuojančių vaistų nuo reumato, įskaitant metotreksatą, poveikis nepakankamas.
- anksčiau metotreksatu negydytų suaugusiųjų sunkiam, aktyviam ir progresuojančiam reumatoidiniam artritui gydyti.

Amsparity monoterapija gali būti skiriama, kai netoleruojamas metotreksatas arba kai tolesnis gydymas metotreksatu netinkamas.

Adalimumabas sumažina sąnarių pažeidimo progresavimo rodiklį, nustatomą rentgenologiškai, ir pagerino fizinę funkciją, kai adalimumabas buvo skiriamas derinyje su metotreksatu.

Jaunatvinis idiopatinis artritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas

Amsparity kartu su metotreksatu skiriamas pacientams nuo 2 metų amžiaus, sergantiems aktyviu jaunatviniu idiopatinio poliartritu, kai atsakas į vieną ar daugiau ligą modifikuojančių vaistų nuo reumato yra nepakankamas. Amsparity monoterapijai gali būti skiriamas, kai netoleruojamas metotreksatas arba kai toliau gydyti metotreksatu negalima (informaciją apie monoterapijos veiksmingumą žr. 5.1 skyriuje). Adalimumabo vartojimas jaunesniems kaip 2 metų pacientams nėra ištirtas.

Su entezitu susijęs artritas

Amsparity skiriamas gydyti aktyviam su entezitu susijusiam artritui nuo 6 metų amžiaus ir vyresniems pacientams, kuriems atsakas į įprastą gydymą buvo nepakankamas arba kurie netoleruoja įprasto gydymo (žr. 5.1 skyrių).

Ašinis spondiloartritas

Ankilozuojantis spondilitas (AS)

Amsparity vartojamas sunkiam aktyviam ankilozuojančiam spondilitui gydyti suaugusiesiems, kurių atsakas į įprastinį gydymą yra nepakankamas.

Ašinis spondiloartritas be radiologinių AS požymių

Amsparity skirtas gydyti suaugusius pacientus, sergančius sunkiu ašiniu spondiloartritu be radiologinių AS požymių, bet turinčius objektyvių uždegimo požymių pagal padidėjusią CRB koncentraciją ir (arba) MRT duomenimis, kai jų atsakas į gydymą nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU) buvo nepakankamas arba jeigu jie tokio gydymo netoleruoja.

Psoriazinis artritas

Amsparity vartojamas suaugusiųjų aktyviam ir progresuojančiam psoriaziniam artritui gydyti, kai atsakas į anksčiau taikytą gydymą ligos eigą modifikuojančiais antireumatiniais vaistais buvo nepakankamas. Nustatyta, kad adalimumabas lėtina rentgenu nustatomą periferinių sąnarių pažeidimo progresavimą pacientams, sergantiems daug sąnarių simetriškai pažeidžiančia ligos forma (žr. 5.1 skyrių), ir pagerina jų fizinę funkciją.

Psoriazė

Amsparity skirtas vidutinio sunkumo arba sunkiai lėtinei psoriazei gydyti suaugusiems pacientams, kuriems reikalingas sisteminis gydymas.

Plokštelinė psoriazė vaikams

Amsparity skirtas sunkiai lėtinei plokštelinei psoriazei gydyti vaikams nuo 4 metų amžiaus ir paaugliams, kuriems vietinis gydymas ir fototerapija buvo nepakankamai veiksmingi arba kuriems šie gydymo metodai netinka.

Supūliavęs hidradenitas

Amsparity skirtas aktyvaus vidutinio sunkumo ir sunkaus supūliavusio hidradenito (pūlingo prakaito liaukų uždegimo) gydymui suaugusiesiems ir nuo 12 metų amžiaus paaugliams, kurių atsakas į įprastą sisteminį supūliavusio hidradenito gydymą buvo nepakankamas (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Krono liga

Amsparity skirtas vidutinio sunkumo ir sunkiai aktyviai Krono ligai gydyti suaugusiems pacientams, kuriems negauta atsako į pilną ir tinkamą gydymo kortikosteroidais ir (arba) imunosupresantais kursą, arba kurie tokio gydymo netoleravo ar turėjo jam kontraindikacijų.

Krono liga vaikams

Amsparity skiriamas vidutinio sunkumo ir sunkios aktyvios Krono ligos gydymui vaikams (nuo 6 metų amžiaus), kurių atsakas į įprastinį gydymą, įskaitant pirminį gydymą dieta ir kortikosteroidais bei (arba) imunomodulatoriais, buvo nepakankamas arba kurie tokio gydymo netoleravo arba tokiam gydymui buvo kontraindikacijų.

Opinis kolitas

Amsparity yra skirtas vidutinio ar sunkaus aktyvaus opinio kolito gydymui suaugusiems, kurių atsakas į įprastą gydymą, įskaitant gydymą kortikosteroidais ir 6-merkaptopurinu (6-MP) arba azatioprinu (AZA), buvo nepakankamas, arba kurie tokio gydymo netoleravo arba turėjo jam kontraindikacijų.

Vaikų opinis kolitas

Amsparity skirtas vidutinio sunkumo ir sunkaus aktyvaus opinio kolito gydymui vaikams (nuo 6 metų), kuriems nebuvo tinkamo atsako į įprastą gydymą, įskaitant kortikosteroidus ir (arba) 6-merkaptopuriną (6-MP) arba azatiopriną (AZA), arba kurie netoleruoja ar kuriems toks gydymas yra kontraindikuotinas.

Uveitas

Amsparity yra skirtas neinfekciniam viduriniam ir užpakaliniam uveitui bei panuveitui gydyti suaugusiems pacientams, kurių atsakas į gydymą kortikosteroidais buvo nepakankamas, pacientams, kuriems reikalingas tausojantis gydymas kortikosteroidais arba pacientams, kuriems gydymas kortikosteroidais netinka.

Vaikų uveitas

Amsparity yra skirtas vaikų lėtiniam neinfekciniam priekiniam uveitui gydyti vyresniems kaip 2 metų vaikams, kuriems nebuvo tinkamo organizmo atsako į įprastą gydymą arba kurie tokio gydymo netoleravo, arba kuriems įprastas gydymas netinka.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Amsparity gali pradėti ir stebėti tik gydytojas, turintis patirties diagnozuojant ir gydant ligas, kurioms gydyti yra skiriamas Amsparity. Prieš pradėdant gydymą Amsparity oftalmologams patariama pasikonsultuoti su atitinkamu specialistu (žr. 4.4 skyrių). Amsparity gydomiems pacientams turi būti išduota paciento priminimo kortelė.

Pacientai, tinkamai išmokyti injekcijos metodo, gali patys susileisti Amsparity, jeigu jų gydytojas nuspręs, kad jie tai gali, ir prireikus bus skiriama medicininė priežiūra.

Gydymo Amsparity metu kartu vartojami kiti preparatai (pvz., kortikosteroidai ir (arba) imunomodulatoriai) turi būti skiriami optimaliomis dozėmis.

Dozavimas

Reumatoidinis artritas

Rekomenduojama Amsparity dozė suaugusiems pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu, yra 40 mg adalimumabo, skiriamo kaip viena dozė, kas antrą savaitę suleidžiant po oda. Gydantis Amsparity reikia toliau vartoti metotreksatą.

Gydantis Amsparity galima toliau vartoti gliukokortikoidus, salicilatus, nesteroidinius vaistus nuo uždegimo arba analgetikus. Apie derinimą su kitais, išskyrus metotreksatą, ligos eigą modifikuojančiais antireumatiniais vaistais žr. 4.4 ir 5.1 skyrius.

Taikant monoterapiją, tam tikriems pacientams, kurių atsakas į gydymą Amsparity 40 mg kas antrą savaitę sumažėja, gali būti naudinga padidinti dozę iki 40 mg adalimumabo kiekvieną savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Turimi duomenys rodo, kad klinikinis atsakas paprastai pasireiškia per 12 gydymo savaitių. Jeigu per šį laikotarpį paciento atsako negaunama, reikia iš naujo įvertinti, ar tęsti gydymą.

Amsparity gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokia forma, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Vartojimo nutraukimas

Gali prireikti nutraukti vaisto vartojimą, pavyzdžiui, prieš operaciją arba susirgus sunkia infekcine liga. Turimi duomenys rodo, kad adalimumabą vėl pradėjus vartoti po 70 dienų arba ilgesnės pertraukos, buvo gautas toks pat klinikinis atsakas ir panašūs saugumo duomenys, kaip ir iki vartojimo nutraukimo.

Ankilozuojantis spondilitas, ašinis spondiloartritas be radiologinių AS požymių ir psoriazinis artritas

Rekomenduojama Amsparity dozė pacientams, sergantiems ankilozuojančiu spondilitu, ašiniu spondiloartritu be radiologinių AS požymių ir sergantiems psoriaziniu artritu yra 40 mg adalimumabo, skiriamo kaip viena dozė, kas antrą savaitę suleidžiant po oda.

Turimi duomenys rodo, kad klinikinis atsakas paprastai pasireiškia per 12 gydymo savaitių. Jeigu per šį laikotarpį paciento atsako negaunama, reikia iš naujo įvertinti, ar tęsti gydymą.

Psoriazė

Rekomenduojama Amsparity dozė suaugusiems pacientams yra pradinė po oda leidžiama 80 mg dozė, vėliau, praėjus savaitei po pradinės dozės, kas antrą savaitę po oda leidžiama 40 mg dozė.

Reikia gerai dar kartą apsvarstyti, ar tęsti gydymą ilgiau kaip 16 savaitių, jeigu per šį laikotarpį pacientui nenustatyta atsako.

Praėjus 16 savaitių, pacientams, kurių atsakas į gydymą Amsparity 40 mg kas antrą savaitę buvo nepakankamas, gali būti naudinga padidinti dozę iki 40 mg per savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę. Jeigu pacientas nepakankamai reaguoja į padidintą dozę, reikia iš naujo atidžiai apsvarstyti gydymo 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę naudą ir riziką (žr. 5.1 skyrių). Jeigu padidinus dozę iki 40 mg kiekvieną savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę gaunamas tinkamas atsakas, vėliau dozę galima sumažinti iki 40 mg kas antrą savaitę.

Amsparity gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokia forma, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Supūliavęs hidradenitas

Rekomenduojamas Amsparity dozavimo režimas suaugusiems pacientams, sergantiems supūliavusiu hidradenitu, yra 160 mg pradinė dozė 1-ąją dieną (skiriant keturias injekcijas po 40 mg per vieną parą arba po dvi 40 mg injekcijas per parą dvi paras iš eilės), po to po dviejų savaitių vartojama 80 mg 15-ąją dieną (skiriant dvi 40 mg injekcijas per vieną parą). Po dviejų savaitių (29-ąją dieną) gydymas tęsiamas 40 mg doze kiekvieną savaitę arba 80 mg doze kas antrą savaitę (skiriant dvi 40 mg injekcijas per vieną parą). Jeigu reikia, kartu su gydymu Amsparity gali būti toliau vartojami antibiotikai. Rekomenduojama, kad gydymo Amsparity metu pacientas supūliavusio hidradenito pažeistas vietas kasdien plautų išviršiniu antiseptiniu plovikliu.

Reikia gerai apsvarstyti, ar tęsti gydymą ilgiau kaip 12 savaitių, jeigu per šį laikotarpį paciento būklė nepagerėjo.

Jeigu gydymą reikia laikinai nutraukti, atnaujinus gydymą vėl galima vartoti Amsparity 40 mg kiekvieną savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę (žr. 5.1 skyrių).

Rekomenduojama periodiškai vertinti ilgalaikio gydymo naudą ir riziką (žr. 5.1 skyrių).

Amsparity gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokia forma, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Krono liga

Rekomenduojama pradinė įsotinama Amsparity dozė suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkia aktyvia Krono liga, yra 80 mg 0-inę savaitę, paskui vartojant 40 mg 2-ąją savaitę. Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, galima vartoti 160 mg 0-inę savaitę (skiriant keturias injekcijas po 40 mg per vieną parą arba po dvi 40 mg injekcijas per parą dvi paras iš eilės), paskui leidžiant 80 mg 2-ąją savaitę (skiriant dvi 40 mg injekcijas per vieną parą), bet reikia atsižvelgti į didesnę nepageidaujamų reiškinių riziką pradinio įsotinamojo gydymo metu.

Po pradinio įsotinamojo gydymo rekomenduojama dozė yra 40 mg kas antrą savaitę leidžiant po oda. Jeigu pacientui nustojus vartoti Amsparity ligos požymiai ir simptomai pasikartoja, galima vėl pradėti vartoti Amsparity. Turima nedaug patirties apie kartotinį preparato skyrimą praėjus daugiau kaip 8 savaitėms po paskutinės dozės.

Palaikomojo gydymo metu kortikosteroidų dozę galima palaipsniui mažinti, atsižvelgiant į klinikinės praktikos rekomendacijas.

Tam tikriems pacientams, kurių atsakas į gydymą blogėja vartojant Amsparity 40 mg kas antrą savaitę, gali būti naudinga padidinti dozę iki Amsparity 40 mg kiekvieną savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Kai kuriems pacientams, kuriems atsako negauta iki 4-osios savaitės, gali būti naudinga tęsti palaikomąjį gydymą iki 12-osios savaitės. Jeigu šiuo laikotarpiu paciento atsako nenustatyta, reikia iš naujo atidžiai įvertinti, ar tęsti gydymą.

Amsparity gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokia forma, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Opinis kolitas

Rekomenduojamas Amsparity įsotinamosios dozės režimas suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkiu opiniu kolitu, yra 160 mg 0-inę savaitę (skiriant keturias 40 mg injekcijas per vieną parą arba dvi 40 mg injekcijas per parą dvi paras iš eilės) ir 80 mg 2-ąją savaitę (skiriant dvi 40 mg injekcijas per vieną parą). Po įsotinamojo gydymo rekomenduojama dozė yra 40 mg kas antrą savaitę leidžiant po oda.

Palaikomojo gydymo metu kortikosteroidų dozę galima palaipsniui mažinti, atsižvelgiant į klinikinės praktikos rekomendacijas.

Tam tikriems pacientams, kurių atsakas į gydymą Amsparity 40 mg kas antrą savaitę sumažėja, gali būti naudinga padidinti dozę iki Amsparity 40 mg kiekvieną savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Turimi duomenys rodo, kad klinikinis atsakas paprastai pasireiškia per 2–8 gydymo savaites. Gydymo Amsparity nepatartina tęsti pacientams, kuriems per šį laikotarpį atsako nenustatyta.

Amsparity gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokia forma, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Uveitas

Rekomenduojama pradinė Amsparity dozė suaugusiems pacientams, sergantiems uveitu, yra 80 mg, vėliau, praėjus savaitei po pradinės dozės, vartojama 40 mg kas antrą savaitę. Patirtis, kai gydymas pradedamas vien tik Amsparity yra ribota. Gydyti Amsparity galima pradėti kartu su kortikosteroidais ir (arba) kitais nebiologiniais imunomodulatoriais. Kartu vartojamų kortikosteroidų dozę vadovaujantis klinicine praktika galima pradėti palaipsniui mažinti praėjus dviem savaitėms nuo gydymo Amsparity pradžios.

Rekomenduojama kasmet vertinti ilgalaikio gydymo naudą ir riziką (žr. 5.1 skyrių).

Amsparity gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokia forma, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Dozės koreguoti nereikia.

Inkstų ir (arba) kepenų funkcijos sutrikimas

Adalimumabo poveikis šiems pacientams netirtas, todėl dozavimo rekomendacijų nėra.

Vaikų populiacija

Jaunatvinis idiopatinis artritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas nuo 2 metų amžiaus

Pacientams nuo 2 metų amžiaus, sergantiems jaunatviniu idiopatiniu poliartritu, rekomenduojama Amsparity dozė priklauso nuo kūno svorio (1 lentelė). Amsparity vartojamas leidžiant po oda kas antrą savaitę.

1 lentelė. Amsparity dozavimas pacientams, sergantiems jaunatviniu idiopatiniu poliartritu

Paciento svoris	Dozavimo režimas
Nuo 10 kg iki <30 kg	20 mg kas antrą savaitę
≥30 kg	40 mg kas antrą savaitę

Turimi duomenys rodo, kad klinikinis atsakas paprastai pasireiškia per 12 gydymo savaitę. Reikia iš naujo atidžiai įvertinti, ar tęsti gydymą, jei per šį laikotarpį pacientui atsako nebuvo.

Adalimumabas nėra skirtas jaunesniems kaip 2 metų amžiaus pacientams vartoti šiai indikacijai.

Amsparity gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokia forma, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Su entezitu susijęs artritas

Pacientams nuo 6 metų amžiaus, sergantiems su entezitu susijusiu artritu, rekomenduojama Amsparity dozė priklauso nuo kūno svorio (2 lentelė). Amsparity vartojamas leidžiant po oda kas antrą savaitę.

2 lentelė. Amsparity dozavimas pacientams, sergantiems su entezitu susijusiu artritu

Paciento svoris	Dozavimo režimas
Nuo 15 kg iki <30 kg	20 mg kas antrą savaitę
≥30 kg	40 mg kas antrą savaitę

Adalimumabo vartojimas jaunesniems kaip 6 metų amžiaus vaikams, sergantiems su entezitu susijusiu artritu, neiširtas.

Amsparity gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokia forma, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Psoriazinis artritas ir ašinis spondiloartritas, įskaitant ankilozuojantį spondilitą

Adalimumabas nėra skirtas vartoti vaikams ankilozuojančio spondilito ir psoriazinio artrito indikacijoms.

Plokštelinė psoriazė vaikams

Rekomenduojama Amsparity dozė nuo 4 iki 17 metų amžiaus pacientams, sergantiems plokšteline psoriaze, parenkama pagal kūno svorį (3 lentelė). Amsparity vartojamas leidžiant po oda.

3 lentelė. Amsparity dozavimas vaikams, sergantiems plokšteline psoriaze

Paciento kūno masė	Dozavimo režimas
Nuo 15 kg iki <30 kg	Pradinė 20 mg dozė, paskui vartojant 20 mg kas antrą savaitę, pradedant po savaitės nuo pradinės dozės
≥30 kg	Pradinė 40 mg dozė, paskui vartojant 40 mg kas antrą savaitę, pradedant po savaitės nuo pradinės dozės

Reikia atidžiai apsvarstyti, ar tęsti gydymą ilgiau kaip 16 savaičių, jeigu per šį laikotarpį pacientui atsako nebuvo.

Jeigu reikalingas pakartotinis gydymas Amsparity, reikia laikytis aukščiau nurodytų rekomendacijų dėl dozės ir gydymo trukmės.

Adalimumabo saugumas pacientams vaikams, sergantiems plokšteline psoriaze, vertintas stebint vidutiniškai 13 mėnesių.

Adalimumabas nėra skirtas jaunesniems kaip 4 metų amžiaus vaikams vartoti šiai indikacijai.

Amsparity gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokia forma, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Supūliavęs hidradenitas paaugliams (nuo 12 metų amžiaus, sveriantiems bent 30 kg)

Klinikinių adalimumabo tyrimų su pacientais paaugliais, sergančiais supūliavusiu hidradenitu, nėra. Adalimumabo dozavimas šiems pacientams nustatytas pagal farmakokinetinį modeliavimą ir imitavimą (žr. 5.2 skyrių).

Rekomenduojama Amsparity dozė yra po oda leidžiama 80 mg 0-inę savaitę, po kurios vartojama 40 mg kas antrą savaitę, tokį gydymą pradedant nuo 1-osios savaitės.

Paaugliams, kurių atsakas į gydymą 40 mg Amsparity kas antrą savaitę nepakankamas, galima apsvarstyti dozės padidinimą iki 40 mg kartą per savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Jeigu reikia, gydymo Amsparity metu gali būti toliau vartojami antibiotikai. Rekomenduojama, kad gydymo Amsparity metu pacientas supūliavusio hidradenito pažeistas vietas kasdien plautų išviršiniu antiseptiniu plovikliu.

Reikia gerai apsvarstyti, ar tęsti gydymą ilgiau kaip 12 savaičių, jeigu per šį laikotarpį paciento būklė nepagerėjo.

Jeigu gydymas pertraukiamas, gydymą Amsparity galima atnaujinti, kaip numatyta.

Reikia periodiškai vertinti ilgalaikio gydymo naudą ir riziką (žr. suaugusiųjų duomenis 5.1 skyriuje).

Adalimumabas nėra skirtas jaunesniems kaip 12 metų vaikams šiai indikacijai.

Amsparity gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokia forma, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Krono liga vaikams

Rekomenduojama Amsparity dozė nuo 6 iki 17 metų amžiaus pacientams, sergantiems Krono liga, parenkama pagal kūno svorį (4 lentelė). Amsparity vartojamas leidžiant po oda.

4 lentelė. Amsparity dozavimas vaikams, sergantiems Krono liga

Paciento svoris	Pradinė dozė	Palaikomoji dozė pradedant nuo 4 savaitės
<40 kg	40 mg 0-inę savaitę ir 20 mg 2-ąją savaitę Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, įvertinus, kad vartojant didesnę įsotinamąją dozę gali padidėti nepageidaujamų reiškinių rizika, galima vartoti tokią dozę: 80 mg 0-inę savaitę ir 40 mg 2-ąją savaitę	20 mg kas antrą savaitę
≥40 kg	80 mg 0-inę savaitę ir 40 mg 2-ąją savaitę Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, įvertinus, kad vartojant didesnę įsotinamąją dozę gali padidėti nepageidaujamų reiškinių rizika, galima vartoti tokią dozę: 160 mg 0-inę savaitę ir 80 mg 2-ąją savaitę	40 mg kas antrą savaitę

Pacientams, kuriems pasireiškia nepakankamas atsakas, gali būti naudinga padidinti dozę:

- <40 kg: 20 mg kas savaitę
- ≥40 kg: 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę

Jeigu per 12 savaičių atsako į gydymą nenustatyta, reikia iš naujo atidžiai įvertinti, ar tęsti gydymą.

Adalimumabas nėra skirtas jaunesniems kaip 6 metų amžiaus vaikams vartoti šiai indikacijai.

Amsparity gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokia forma, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Opinis kolitas vaikams

Rekomenduojama Amsparity dozė opiniu kolitu sergantiems pacientams nuo 6 iki 17 metų priklauso nuo kūno svorio (5 lentelė). Amsparity yra leidžiamas po oda.

5 lentelė. Amsparity dozė opiniu kolitu sergantiems vaikams

Paciento svoris	Pradinė dozė	Palaikomoji dozė pradedant nuo 4 savaitės*
<40 kg	80 mg 0-inę savaitę (leidžiamos dvi 40 mg injekcijos per vieną parą) ir 40 mg 2-ąją savaitę (leidžiama viena 40 mg injekcija)	40 mg kas antrą savaitę
≥40 kg	160 mg 0-inę savaitę (leidžiamos keturios 40 mg injekcijos per vieną parą arba dvi 40 mg injekcijos per parą dvi paras iš eilės) ir 80 mg 2-ąją savaitę (leidžiamos dvi 40 mg injekcijos per vieną parą)	80 mg kas antrą savaitę

* Vaikai, kuriems sukanka 18 metų vartojant Amsparity, turėtų tęsti jiems skirtą palaikomąją dozę.

Ilgiau kaip 8-ias savaites gydomiems pacientams, kuriems per šį laikotarpį nepasireiškia atsako požymių, reikėtų atidžiai apsvarstyti gydymo tęsimą.

Adalimumabas nėra skirtas vartoti jaunesniems kaip 6 metų vaikams šiai indikacijai.

Amsparity gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokiame prietaise, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Vaikų uveitas

Pacientams nuo 2 metų amžiaus, sergantiems uveitu, rekomenduojama Amsparity dozė parenkama pagal kūno svorį (6 lentelė). Amsparity vartojamas leidžiant po oda.

Vaikų uveito gydymo patirties vien adalimumabu, o ne derinyje su metotreksatu, nėra.

6 lentelė. Amsparity dozavimas vaikams, sergantiems uveitu

Paciento svoris	Dozavimo režimas
<30 kg	20 mg kas antrą savaitę kartu su metotreksatu
≥30 kg	40 mg kas antrą savaitę kartu su metotreksatu

Pradedant gydymą Amsparity, savaitę prieš palaikomojo gydymo pradžią <30 kg sveriantiems pacientams galima skirti 40 mg, o ≥30 kg sveriantiems pacientams – 80 mg įsotinamąją dozę. Klinikinių duomenų apie Amsparity įsotinamosios dozės vartojimą jaunesniems kaip 6 metų amžiaus vaikams nėra (žr. 5.2 skyrių).

Adalimumabas nėra skirtas jaunesniems kaip 2 metų vaikams vartoti šiai indikacijai.

Rekomenduojama kasmet vertinti ilgalaikio gydymo tęsimą naudą ir riziką (žr. 5.1 skyrių).

Amsparity gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokia forma, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Vartojimo metodas

Amsparity yra leidžiamas po oda. Išsamios vartojimo instrukcijos pateiktos pakuotės lapelyje.

Amsparity tiekiamas įvairių stiprumų ir įvairių farmacinių formų.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Aktyvi tuberkuliozė arba kitos sunkios infekcijos, pvz., sepsis, bei oportunistinės infekcijos (žr. 4.4 skyrių).

Vidutinio sunkumo ir sunkus širdies nepakankamumas (III / IV klasės pagal NYHA) (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Infekcijos

TNF - antagonistais gydomi pacientai yra imlesni sunkiems infekciniams susirgimams. Sutrikusi plaučių funkcija gali padidinti infekcijų išsivystymo riziką. Todėl pacientus prieš gydymą, gydant ir po gydymo Amsparity būtina atidžiai stebėti dėl infekcijų, įskaitant ir tuberkuliozės. Kadangi adalimumabo eliminacija gali trukti iki keturių mėnesių, stebėjimą reikia tęsti visą šį laikotarpį.

Amsparity negalima pradėti gydyti pacientų, sergančių aktyvia infekcine liga, įskaitant lėtinę arba lokalizuotą infekciją, kol ji bus išgydyta. Pacientams, kurie buvo susidūrę su tuberkulioze ir pacientams, kurie keliavo į šalis, kuriose yra didelė rizika užsikrėsti tuberkulioze ar endeminėmis mikozėmis, tokiomis kaip histoplazmozė, kokcidiodomikozė arba blastomikozė, prieš pradedant gydymą Amsparity reikia atidžiai apsvarstyti šio gydymo riziką ir naudą (žr. *Kitos oportunistinės infekcijos*).

Pacientus, kuriems gydantis Amsparity prasideda nauja infekcija, reikia atidžiai stebėti ir atlikti visus reikiamus diagnostinius tyrimus. Jeigu pacientui prasideda nauja sunki infekcija arba sepsis, Amsparity vartojimą reikia nutraukti ir skirti tinkamą gydymą antimikrobiniais ar priešgrybeliniais vaistais, kol infekcija bus išgydyta. Gydytojai turi atsargiai skirti Amsparity pacientams, kuriems praeityje buvo pasikartojanti infekcija arba būklė, didinanti polinkį į infekcijas, įskaitant ir tuos pacientus, kurie tuo pat metu vartojo imunosupresinius vaistus.

Sunkios infekcijos

Gauta pranešimų apie adalimumabu gydytiems pacientams pasireiškusias sunkias infekcijas, įskaitant sepsį, sukeltas bakterijų, mikobakterijų, invazinių grybelių, parazitų, virusų, arba kitas oportunistines infekcijas (pvz., listeriozės, legioneliozės ir pneumocistinės infekciją).

Klinikinių tyrimų metu stebėtos kitos sunkios infekcijos, tokios kaip pneumonija, pielonefritas, sepsinis artritas ir septicemija. Gauta pranešimų, kad pacientai dėl infekcijų buvo hospitalizuoti arba mirė.

Tuberkuliozė

Gauta pranešimų apie tuberkuliozės atvejus, įskaitant reaktyvaciją ir iš naujo išsivysčiusią tuberkuliozę, nustatytus adalimumabu gydomiems pacientams. Pranešimuose minimi plaučių ir ekstrapulmoninės (t. y. diseminuotos) tuberkuliozės atvejai.

Prieš pradėdant gydyti Amsparity, visus pacientus reikia ištirti dėl aktyvios ar neaktyvios (latentinės) tuberkuliozinės infekcijos. Šis vertinimas turi apimti išsamų medicininį paciento anamnezės ištirimą dėl tuberkuliozės arba galimo ankstesnio kontakto su aktyvia tuberkulioze sergančiais žmonėmis bei anksčiau skirtą ir (arba) tuo pat metu skiriamą imunosupresinį gydymą. Visiems pacientams reikia atlikti atitinkamą atrenkamąjį tikrinimą, pvz., tuberkulino odos mėginį ir rentgenologinį krūtinės ląstos tyrimą; gali būti taikomos ir vietos rekomendacijos. Apie atliktus tyrimus ir jų rezultatus rekomenduojama pažymėti paciento priminimo kortelėje. Gydytojus reikia įspėti apie galimą klaidingai neigiamą tuberkulino odos mėginio rezultatą, ypač pacientams, kurie sunkiai serga arba kuriems yra imunodeficitas.

Diagnozavus aktyvią tuberkuliozę, gydymo Amsparity pradėti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Visomis toliau aprašytomis situacijomis reikia kruopščiai įvertinti gydymo rizikos ir naudos santykį.

Įtarus latentinę tuberkuliozę reikia pasikonsultuoti su gydytoju, turinčiu patirties gydant tuberkuliozę.

Diagnozavus latentinę tuberkuliozę, prieš pradėdant gydyti Amsparity, būtina pradėti tinkamą gydymą, pagal vietines rekomendacijas skiriant profilaktinį prieštuberkuliozinį gydymą.

Profilaktinio prieštuberkuliozinio gydymo poreikį reikia apsvarstyti ir prieš pradėdant Amsparity gydyti pacientus, kurie turi keletą arba reikšmingų tuberkuliozės rizikos veiksnių (net jeigu mėginiai tuberkuliozei yra neigiami), o taip pat pacientus, kurie anksčiau sirgo latentine arba aktyvios formos tuberkulioze ir kuriems negalima patvirtinti adekvataus gydymo kurso.

Nepaisant profilaktinio prieštuberkuliozinio gydymo, adalimumabu gydytiems pacientams pasitaikė tuberkuliozės reaktyvacijos atvejų. Kai kuriems pacientams, kurie buvo sėkmingai gydyti dėl aktyvios tuberkuliozės, vartojant adalimumabą vėl išsivystė tuberkuliozė.

Pacientams būtina nurodyti, kad kreiptųsi į gydytoją, jeigu Amsparity gydymo metu arba po jo pasireiškia tuberkuliozinei infekcijai būdingų požymių arba simptomų (pvz., nepraeinantis kosulys, išsekimas ir (arba) sumažėjęs kūno svoris, subfebrilus karščiavimas, apatija).

Kitos oportunistinės infekcijos

Adalimumabą vartojantiems pacientams buvo pastebėti oportunistinių infekcijų atvejai, įskaitant invazines grybelines infekcijas. Pacientams, gydomiems TNF - antagonistais, šios infekcijos nebuvo laiku nustatytos, todėl laiku neskirtas tinkamas gydymas ir kai kurie atvejai baigėsi mirtimi.

Jeigu pacientui pasireiškia tokie požymiai ir simptomai kaip karščiavimas, bendrasis negalavimas, svorio kritimas, prakaitavimas, kosulys, dusulys ir (arba) plaučių infiltratai arba kitos rimtos sisteminės ligos (esant šokui arba be jo), reikia įtarti invazinę grybelinę infekciją ir nedelsiant nutraukti gydymą Amsparity. Šiems pacientams diagnozę nustatyti ir empirinį priešgrybelinį gydymą skirti reikia pasikonsultavus su gydytoju, turinčiu patirties invazinių grybelinių infekcijų gydymo srityje.

Hepatito B reaktyvacija

TNF antagonistą, įskaitant ir adalimumabą, vartojantiems pacientams, kurie yra lėtiniai viruso nešiotojai (t. y. jiems nustatytas paviršinis antigenas), pasitaikė hepatito B reaktyvacijos atvejų. Kai kurie atvejai baigėsi mirtimi. Prieš pradėdant gydyti Amsparity pacientus reikia ištirti dėl

HBV infekcijos. Pacientams, kuriems nustatytas teigiamas hepatito B infekcijos tyrimo rezultatas, rekomenduojama pasitarti su gydytoju, turinčiu hepatito B gydymo patirties.

HBV nešiotojus, kuriuos reikia gydyti Amsparity, gydymo metu ir keletą mėnesių po gydymo nutraukimo reikia nuolat atidžiai stebėti, ar nėra aktyvios HBV infekcijos požymių ir simptomų. Apie pacientų, HBV nešiotojų, gydymą TNF antagonistais kartu su priešvirusiniais vaistais, siekiant išvengti HBV reaktyvacijos, tinkamų duomenų nėra. Pacientams, kuriems nustatyta HBV reaktyvacija, gydymą Amsparity reikia nutraukti ir pradėti veiksmingą priešvirusinį gydymą bei atitinkamą palaikomąjį gydymą.

Neurologiniai reiškiniai

TNF antagonistai, įskaitant adalimumabą, retais atvejais siejami su centrinės nervų sistemos demielinizuojančių ligų, įskaitant išsėtinę sklerozę ir optinį neuritą, periferinės nervų sistemos demielinizuojančių ligų, įskaitant *Guillain-Barre* sindromą, klinikinių požymių atsiradimu arba paūmėjimu ir (arba) šioms ligoms būdingų požymių, nustatomų rentgenografiniais tyrimais, atsiradimu. Vaistą skiriantys specialistai turi gerai pasvarstyti, ar skirti Amsparity pacientams, kuriems yra ar neseniai atsirado demielinizuojančių centrinės ar periferinės nervų sistemos sutrikimų; pasireiškus kuriam nors iš šių sutrikimų reikia apsvarstyti gydymo Amsparity nutraukimą. Yra žinomas ryšys tarp vidurinio uveito ir demielinizuojančių centrinės nervų sistemos sutrikimų. Pacientams, sergantiems neinfekciniu viduriniu uveitu, prieš pradedant gydymą Amsparity ir reguliariai gydymo metu reikia atlikti neurologinį įvertinimą nustatant, ar nėra ir ar nesivysto centrinės nervų sistemos demielinizuojančių sutrikimų.

Alerginės reakcijos

Klinikinių tyrimų metu pastebėta retų su adalimumabo vartojimu susijusių sunkių alerginių reakcijų. Taip pat klinikinių tyrimų metu nedažnai pasitaikė nesunkių su adalimumabo vartojimu susijusių alerginių reakcijų. Tyrimo metu gauta pranešimų apie sunkias alergines reakcijas, įskaitant anafilaksiją, pasireiškusias po adalimumabo vartojimo. Pasireiškus anafilaksinei arba kitokiai sunkiai alerginei reakcijai, Amsparity vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir pradėti tinkamą gydymą.

Imunosupresija

Tiriant 64 pacientus, sergančius reumatoidiniu artritu ir gydomus adalimumabu, uždelsto tipo padidėjusio jautrumo slopinimo, imunoglobulinų kiekio mažėjimo arba efektorinių T-, B-, NK ląstelių, monocitų / makrofagų bei neutrofilų skaičiaus pokyčių nepastebėta.

Piktybiniai navikai ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Klinikinių TNF antagonistų tyrimų kontroliuojamos fazės metu TNF antagonisto gavusiems pacientams nustatyta daugiau piktybinių ligų, įskaitant limfomą, palyginti su kontrolinės grupės pacientais. Visgi jų buvo retai. Poregistraciniu laikotarpiu gauta pranešimų apie leukemijos atvejus, nustatytus gydant TNF - antagonistais. Didesnė limfomos ir leukemijos foninė rizika kyla reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, kuriems yra įsisenėjusi, labai aktyvi uždegiminė liga, kas apsunkina rizikos įvertinimą. Dabartinėmis žiniomis, TNF antagonistu gydomiems pacientams negalima atmesti limfomų, leukemijos ir kitų piktybinių procesų rizikos.

Poregistraciniu laikotarpiu gauta pranešimų apie piktybines ligas (kartais mirtinas), išsivysčiusias vaikams, paaugliams ir jaunuoliams (iki 22 metų amžiaus), gydytiems TNF - antagonistais, įskaitant ir adalimumabą, kai gydymas pradėtas būnant ≤ 18 metų amžiaus. Maždaug puse atvejų nustatytos limfomos. Kitais atvejais nustatyta labai įvairių piktybinių ligų, įskaitant retas piktybines ligas, paprastai susijusias su imunosupresija. Piktybinių ligų išsivystymo rizikos vaikams ir paaugliams, gydomiems TNF - antagonistais, atmesti negalima.

Poregistraciniu laikotarpiu pranešta apie retus adalimumabą vartojusiems pacientams išsivysčiusios hepatospleninės T-ląstelių limfomos atvejus. Šio reto T-ląstelių limfomos tipo ligos eiga labai agresyvi

ir paprastai baigiasi mirtimi. Kai kurie su adalimumabu vartojimu susiję hepatospleninės T-ląstelių limfomos atvejai pasireiškė jauniems suaugusiems pacientams, kurie uždegiminei žarnų ligai gydyti kartu vartojo azatiopriną ar 6-merkaptopuriną. Reikia atidžiai apsvarstyti galimą riziką kartu su adalimumabu skiriant azatiopriną arba 6-merkaptopuriną. Hepatospleninės T-ląstelių limfomos išsivystymo rizikos pacientams, gydomiems Amsparity, atmesti negalima (žr. 4.8 skyrių).

Neatlikta tyrimų, kuriuose dalyvautų piktybinėmis ligomis sirgę pacientai arba pacientai, kuriems gydymas adalimumabu būtų tęsiamas po piktybinės ligos išsivystymo. Todėl būtina imtis papildomų atsargumo priemonių, jeigu numatoma adalimumabu gydyti šiuos pacientus (žr. 4.8 skyrių).

Prieš pradėdant gydymą Amsparity ir jo metu, visus pacientus, ypač anksčiau intensyviai gydytus imunosupresantais, arba pacientus, sergančius psoriaze ir anksčiau gydytus PUVA, reikia ištirti dėl nemelanominio odos vėžio. Gauta pranešimų apie melanomą ir Merkelio ląstelių karcinomą, išsivysčiusias pacientams, gydytiems TNF-antagonistais, įskaitant adalimumabą (žr. 4.8 skyrių).

Tiriamąjį klinikinį tyrimą metu, kuriame buvo vertintas kito TNF-antagonisto infliksimabo skyrimas pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkia lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) forma, buvo gauta pranešimų apie didesnę piktybinių navikų (dažniausiai plaučių ar galvos bei kaklo srities) atvejų skaičių infliksimabu gydytiems pacientams, palyginti su kontrolės grupe. Visi pacientai daug rūkė, todėl sergantiems LOPL, o taip pat pacientams, kuriems kyla didesnė piktybinių ligų rizika dėl dažno rūkymo, reikia atsargiai skirti bet kuriuos TNF-antagonistus.

Pagal turimus duomenis nežinoma, ar gydymas adalimumabu turi įtakos displazijos arba storosios žarnos vėžio išsivystymo rizikai. Visi opinio kolito sergantys pacientai, kuriems kyla didesnė displazijos arba storosios žarnos karcinomos rizika (pvz., pacientai, sergantys lėtiniu opinio kolitu arba pradiniu sklerotiniu cholangitu), arba pacientai, anksčiau sirgę displazija arba storosios žarnos karcinoma, prieš gydymą ir per visą ligos eigą turi būti reguliariai tikrinami dėl displazijos. Šis vertinimas turi apimti kolonoskopiją ir biopsijas laikantis vietinių rekomendacijų.

Hematologinės reakcijos

Gauta pranešimų apie retus pancitopenijos atvejus, įskaitant aplastinę anemiją, gydant TNF-antagonistais. Gydant adalimumabu pranešta apie nepageidaujamus reiškinius hematologinėje sistemoje, įskaitant mediciniškai reikšmingą citopeniją (pvz., trombocitopeniją, leukopeniją). Visiems Amsparity vartojantiems pacientams reikia patarti skubiai kreiptis į gydytojus, jeigu atsiranda įtariamų kraujo diskrazijų požymių ar simptomų (pvz., užsitęsęs karščiavimas, mėlynų atsiradimas, kraujavimas, blyškumas). Pacientams, kuriems patvirtinama reikšminga hematologinė patologija, gydymą Amsparity reiktų nutraukti.

Vakcinacija

Antikūnų atsakas į vakcinaciją standartine 23-valente pneumokokine vakcina ir gripo trivalente vakcina tyrime su 226 suaugusiais tiriamaisiais, sergančiais reumatoidiniu artritu ir gydytais adalimumabu arba placebo, buvo panašus. Nėra duomenų apie antrinę infekcijos perdavimą adalimumabą vartojantiems pacientams, paskiepytiems gyvosiomis vakcinomis.

Prieš pradėdant adalimumabu gydyti vaikus, esant galimybei rekomenduojama paskiepyti visomis rekomenduojamomis vakcinomis pagal galiojantį skiepavimo planą.

Adalimumabą vartojančius pacientus skiepyti galima, išskyrus skiepimą gyvosiomis vakcinomis. Nerekomenduojama skiepyti gyvosiomis vakcinomis (pvz., BCG vakcina) kūdikių, turėjusių kontaktą su adalimumabu intrauteriniame laikotarpyje 5 mėnesius nuo paskutinės motinai nėštumo metu skirtos adalimumabo injekcijos.

Stazinis širdies nepakankamumas

Kito TNF-antagonisto klinikinių tyrimų metu stebėtas stazinio širdies nepakankamumo paūmėjimas ir padidėjęs mirštamumas dėl stazinio širdies nepakankamumo. Taip pat gauta pranešimų apie adalimumabą vartojantiems pacientams paūmėjusį stazinį širdies nepakankamumą. Amsparity reikia atsargiai skirti pacientams, turintiems nesunkus širdies nepakankamumas (I/II klasės pagal NYHA). Amsparity negalima skirti sergant vidutinio sunkumo arba sunkiu širdies nepakankamumu (žr. 4.3 skyrių). Pacientams, kuriems išsivystė stazinis širdies nepakankamumas arba paūmėjo jo požymiai, gydymą Amsparity reikia nutraukti.

Autoimuniniai procesai

Gydant Amsparity gali susidaryti autoimuninių antikūnų. Nežinoma, ar ilgalaikis adalimumabo vartojimas turi įtakos autoimuninių ligų išsivystymui. Jeigu po gydymo Amsparity pacientui pasireiškia į vilkligės sindromą panašūs simptomai ir nustatoma teigiama antikūnų reakcija prieš dvigrandę DNR, tai daugiau gydyti Amsparity negalima (žr. 4.8 skyrių).

Biologinių LMARV (ligos eigą modifikuojančių antireumatinių vaistų) arba TNF antagonistų vartojimas kartu

Klinikinių tyrimų metu, kai anakinra vartotas kartu su kitu TNF antagonistu etanerceptu, stebėtos sunkios infekcijos be papildomos klinikinės naudos, palyginti su vien etanercepto vartojimu. Atsižvelgiant į nepageidaujamų reiškinių, stebėtų vartojant etanercepto ir anakinros derinį, pobūdį, panašus toksinis poveikis gali pasireikšti ir vartojant anakinrą su kitais TNF antagonistais. Todėl nerekomenduojama skirti adalimumabo ir anakinros derinio (žr. 4.5 skyrių).

Adalimumabą vartoti kartu su kitais biologiniais LMARV (pvz., anakinra ir abataceptu) arba kitais TNF antagonistais nerekomenduojama, remiantis galima infekcijų rizika, įskaitant sunkias infekcijas, o taip pat dėl kitų galimų farmakologinių sąveikų (žr. 4.5 skyrių).

Chirurgija

Yra mažai patirties apie chirurginių procedūrų saugumą pacientams, gydomiems adalimumabu. Planuojant chirurginę procedūrą reikia atsižvelgti į ilgą adalimumabo pusinės eliminacijos periodą. Amsparity vartojantį pacientą, kuriam reikia chirurginės intervencijos, būtina atidžiai stebėti dėl galimų infekcijų ir, joms pasireiškus, imtis tinkamų priemonių. Yra mažai saugumo patirties pacientams, kuriems vartojant adalimumabą, buvo atliekama artroplastika.

Plonosios žarnos obstrukcija

Atsako į Krono ligos gydymą nebuvimas gali rodyti, kad yra nejudančių fibrozinių susiaurėjimų, kuriuos gali reikėti gydyti chirurginiu būdu. Turimi duomenys rodo, kad adalimumabas susiaurėjimų būklės nepablogina ir jų nesukelia.

Senyvi pacientai

Sunkių infekcijų dažnis vyresniems kaip 65 metų amžiaus adalimumabą vartojantiems pacientams buvo didesnis (3,7 %) nei jaunesniems kaip 65 metų amžiaus pacientams (1,5 %). Kai kurios jų baigėsi mirtimi. Gydant senyvus žmones ypatingą dėmesį reikia skirti infekcijų rizikai.

Vaikų populiacija

Žr. anksčiau pateiktą poskyrį „Vakcinacija“.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Polisorbatas

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra polisorbato 80. Kiekviename 0,8 ml vienadoziame užpildytame švirkšte ir vienadoziame užpildytame švirkštiklyje su 40 mg Amsparity injekcinio tirpalo yra 0,16 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,2 mg/ml polisorbato 80. Polisorbatas 80 gali sukelti padidėjusio jautrumo reakcijų.

Natris

Šio vaistinio preparato 0,8 ml dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Adalimumabas tirtas su pacientais, sirgusiais reumatoidiniu artritu, jaunatviniu idiopatinio poliartritu ir psoriaziniu artritu bei vartojusiais adalimumabą monoterapijai bei kartu su metotreksatu. Lyginant su adalimumabo monoterapija, antikūnų susidarė mažiau, kai šio vaistinio preparato vartota kartu su metotreksatu. Skiriant adalimumabą be metotreksato, susidarė daugiau antikūnų, padidėjo adalimumabo klirensas ir sumažėjo jo veiksmingumas (žr. 5.1 skyrių).

Nerekomenduojama vartoti Amsparity ir anakinros derinio (žr. 4.4 skyrių „Biologinių LMARV arba TNF antagonistų vartojimas kartu“).

Nerekomenduojama vartoti Amsparity ir abatacepto derinio (žr. 4.4 skyrių „Biologinių LMARV arba TNF antagonistų vartojimas kartu“).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterys turi taikyti tinkamą kontracepcijos metodą nėštumui išvengti Amsparity vartojimo metu ir dar mažiausiai penkis mėnesius po paskutiniosios šio vaistinio preparato dozės.

Nėštumas

Dideliam skaičiui (maždaug 2 100) prospektyviai surinktų nėštumo atvejų, kai nėštumo metu buvo vartojamas adalimumabas ir nėštumas baigėsi gyvagimio gimimu su žinoma jo sveikatos būkle, įskaitant daugiau kaip 1 500 nėštumo atvejų, kai adalimumabas buvo vartojamas pirmąjį nėštumo trimestrą, didesnio, nei įprastai, naujagimių apsigimimų dažnio nenustatyta.

I prospektyvų kohortinį registrą buvo atrinktos 257 moterys, sergančios reumatoidiniu artritu (RA) arba Krono liga (KL), vartojusios adalimumabą bent pirmojo trimestro metu, ir 120 adalimumabo nevartojusių moterų, sergančių RA arba KL. Pagrindinis vertinimo kriterijus buvo reikšmingų apsigimimų, nustatytų kūdikio gimimo metu, dažnis. Nėštumų skaičius, kai gimė mažiausiai vienas gyvas kūdikis su reikšmingu apsigimimu, buvo 6 iš 69 (8,7 %) adalimumabą vartojusių moterų, sergančių RA, ir 5 iš 74 (6,8 %) adalimumabo nevartojusių moterų, sergančių RA (nekoreguotasis šansų santykis: 1,31; 95 % pasikliautinis intervalas (PI): 0,38–4,52) ir 16 iš 152 (10,5 %) adalimumabą vartojusių moterų, sergančių KL, bei 3 iš 32 (9,4 %) adalimumabo nevartojusių moterų, sergančių KL (nekoreguotasis šansų santykis: 1,14; 95 % PI: 0,31–4,16). Bendrai vertinant RA ir KL sergančias moteris, koreguotasis šansų santykis (atsižvelgiant į skirtumus pradinio vertinimo metu) buvo 1,10 (95 % PI: 0,45–2,73). Nebuvo nustatyta aiškių skirtumų, vertinant adalimumabą vartojusių ir jo nevartojusių moterų antrinius vertinimo kriterijus: spontaninius persileidimus, nereikšmingas anomalijas, priešlaikinius gimdymus, naujagimių svorį ir sunkias ar oportunistines infekcijas. Apie negyvagimius arba piktybinius navikus nebuvo pranešta. Duomenų interpretavimui gali turėti įtakos

tyrimo metodologiniai apribojimai, įskaitant mažą tiriamųjų imtį ir tai, kad nebuvo taikytas atsitiktinio kodavimo metodas.

Toksiškumo vystymuisi tyrimų, atliktų su beždžionėmis, metu nepastebėta toksiškumo patelei, taip pat embriotoksiškumo ar teratogeniškumo požymių. Ikiklinikinių duomenų apie adalimumabo poveikį postnataliniam toksiškumui nėra (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumo laikotarpiu vartojamas adalimumabas dėl TNF α slopinimo gali trikdyti normalų naujagimių imuninį atsaką. Adalimumabą nėštumo metu galima vartoti, tik jeigu būtinai reikia.

Adalimumabas gali pereiti per placentą į kraujo serumą naujagimiams, kurių motinos buvo gydytos adalimumabu. Todėl tokiems kūdikiams gali kilti didesnė infekcijos rizika. Kūdikių, kurie būdami gimdoje buvo paveikti adalimumabo, nerekomenduojama skiepyti gyvomis vakcinomis (pvz., BCG vakcina) 5 mėnesius nuo paskutinės adalimumabo injekcijos motinai nėštumo metu.

Žindymas

Paskelbtuose literatūros šaltiniuose pateikiama ribota informacija apie tai, kad labai maža adalimumabo koncentracija išsiskiria į motinos pieną. Galimas adalimumabo kiekis motinos piene atitinka nuo 0,1 % iki 1 % adalimumabo koncentracijos motinos kraujo serume. Per burną suvartoti imunoglobulino G baltymai žarnyne suskaidomi, todėl jų biologinis prieinamumas mažas. Poveikio žindomiems naujagimiams ar kūdikiams nesitikima, todėl Amsparity galima vartoti žindymo laikotarpiu.

Vaisingumas

Ikiklinikinių duomenų apie adalimumabo poveikį vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Adalimumabas gali silpnai veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vartojant Amsparity gali atsirasti galvos sukimas ir regos sutrikimas (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Adalimumabas tirtas su 9 506 pacientais iki 60 mėnesių arba ilgesnių pagrindinių kontroliuojamų tyrimų ir atviros fazės tyrimų metu. Šiuose tyrimuose dalyvavo pacientai, sergantys reumatoidiniu artritu, kurių ligos eiga trumpalaikė arba užsitęsusi; jaunatviniu idiopatininiu artritu (jaunatviniu idiopatininiu poliartritu ir su entezitu susijusiu artritu) ir pacientai, sergantys ašiniu spondiloartritu (ankilozuojančiu spondilitu, ašiniu spondiloartritu be radiologinių AS požymių), psoriazinio artritu, Krono liga, opiniu kolitu, psoriaze, supūliavusiu hidradenitu ir uveitu. Į pagrindinius kontroliuojamus tyrimus buvo įtraukti 6 089 pacientai, vartoję adalimumabą, ir 3 801 pacientas, vartojęs placebą arba aktyvų palyginamąjį preparatą kontroliuojamojo periodo metu.

Dvigubai koduotos kontroliuojamos pagrindinių tyrimų fazės metu dėl nepageidaujamų reiškinių gydymą nutraukė 5,9 % adalimumabą vartojusių pacientų ir 5,4 % pacientų, vartojusių kontrolinį vaistinį preparatą.

Dažniausiai pranešta apie šias nepageidaujamas reakcijas: infekcijas (pvz., nazofaringitą, viršutinių kvėpavimo takų infekciją ir sinusitą), reakcijas injekcijos vietoje (eritemą, niežulį, hemoragiją, skausmą arba tinimą), galvos skausmą bei raumenų ir kaulų skausmą.

Gauta pranešimų apie sunkias nepageidaujamas reakcijas, pasireiškusias vartojant adalimumabą. Naviko nekrozės faktoriaus (TNF) antagonistai, tokie kaip adalimumabas, paveikia imuninę sistemą, ir jų vartojimas gali turėti įtakos organizmo gynybai prieš infekciją ir vėžį. Vartojant adalimumabą taip

pat gauta pranešimų apie mirtinas ir gyvybei pavojingas infekcijas (įskaitant sepsį, oportunistines infekcijas ir tuberkuliozę), hepatito B (HBV) reaktyvaciją ir įvairias piktybines ligas (įskaitant leukemiją, limfomą ir hepatospleninę T-ląstelių limfomą [HSTCL]).

Taip pat pranešta apie sunkias hematologines, neurologines ir autoimunines reakcijas, įskaitant ir retus pranešimus apie pancitopeniją, aplazinę anemiją, centrinės ir periferinės nervų sistemos nervų mielininio dangalo nykimo reiškinius ir pranešimus apie vilkligę, su vilklige susijusias būkles ir Stivenso-Džonsono (angl. *Stevens-Johnson*) sindromą.

Vaikų populiacija

Paprastai nepageidaujamų reiškinių vaikams dažnis ir tipas buvo toks pats, kaip ir suaugusiesiems.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau pateiktas nepageidaujamų reakcijų sąrašas pagrįstas klinikinių tyrimų ir poregistracinio laikotarpio patirtimi. Reakcijos yra išvardytos žemiau pateiktoje 7 lentelėje pagal organų sistemų klases ir dažnį: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. Nurodytas dažniausiai registruotas nepageidaujamas poveikis vaisto vartojant įvairioms indikacijoms. Žvaigždutė (*) stulpelyje „Organų sistemų klasės“ rodo, kad daugiau informacijos pateikiama 4.3, 4.4 ir 4.8 skyriuose.

7 lentelė. Nepageidaujamas poveikis

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos*	Labai dažnas	Kvėpavimo takų infekcijos (įskaitant viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų infekciją, pneumoniją, sinusitą, faringitą, nazofaringitą ir <i>Herpes</i> viruso sukeltą pneumoniją)
	Dažnas	Sisteminės infekcijos (įskaitant sepsį, kandidamikozę ir gripą), virškinimo trakto infekcijos (įskaitant virusinį gastroenteritą), odos ir minkštųjų audinių infekcijos (įskaitant paronichiją, celiulitą, impetigo, nekrozuojantį fasciitą ir juostinę pūslelinę), ausų infekcijos, burnos ertmės infekcijos (įskaitant <i>herpes simplex</i> , burnos ertmės <i>herpes</i> ir dantų infekcijas), lytinių takų infekcijos (įskaitant vulvovaginalinę grybelinę infekciją), šlapimo takų infekcijos (įskaitant pielonefritą), grybelinės infekcijos, sąnarių infekcijos
	Nedažnas	Neurologinės infekcijos (įskaitant virusinį meningitą), oportunistinės infekcijos ir tuberkuliozė (įskaitant kokcidioidomikozę, histoplazmozę ir <i>Mycobacterium avium</i> sukeltą kompleksinę infekciją), bakterinės infekcijos, akių infekcijos, divertikulitas ¹
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)*	Dažnas	Odos vėžys, išskyrus melanomą (įskaitant bazalinių ląstelių karcinomą ir plokščią ląstelių karcinomą), gerybinę neoplazmą
	Nedažnas	Limfoma**, dauginė organų neoplazma (įskaitant krūtų vėžį, plaučių vėžį ir skydliaukės neoplazmą), melanoma**
	Retas	Leukemija ¹

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
	Dažnis nežinomas	Hepatospleninė T ląstelių limfoma ¹ , Merkelio ląstelių karcinoma (neuroendokrininė odos karcinoma) ¹ Kapoši sarkoma
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai*	Labai dažnas	Leukopenija (įskaitant neutropeniją ir agranulocitozę), anemija
	Dažnas	Leukocitozė, trombocitopenija
	Nedažnas	Idiopatinė trombocitopeninė purpura
	Retas	Pancitopenija
Imuninės sistemos sutrikimai*	Dažnas	Padidėjusio jautrumo reakcijos, alergijos (įskaitant sezonines alergijas)
	Nedažnas	Sarkoidozė ¹ , vaskulitas
	Retas	Anafilaksinė reakcija ¹
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažnas	Lipidų kiekio padidėjimas
	Dažnas	Hipokalemija, šlapimo rūgšties kiekio padidėjimas, nenormalus natrio kiekis kraujyje, hipokalcemija, hiperglikemija, hipofosfatemija, dehidratacija
Psichikos sutrikimai	Dažnas	Nuotaikos svyravimai (įskaitant depresiją), nerimas, nemiga
Nervų sistemos sutrikimai*	Labai dažnas	Galvos skausmas
	Dažnas	Parestezijos (įskaitant hipesteziją), migrena, nervų šaknelių užspaudimas
	Nedažnas	Galvos smegenų kraujagyslių sutrikimas ¹ , tremoras, neuropatija
	Retas	Išsėtinė sklerozė, mielininio dangalo sutrikimai (pvz., optinis neuritas, <i>Guillain-Barre</i> sindromas) ¹

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Akių sutrikimai	Dažnas	Regėjimo blogėjimas, konjunktyvitas, blefaritas, akių tinimas
	Nedažnas	Dvejinimasis akyse
Ausų ir labirintų sutrikimai	Dažnas	Svaigulys
	Nedažnas	Kurtumas spengimas ausyse
Širdies sutrikimai*	Dažnas	Tachikardija
	Nedažnas	Miokardo infarktas ¹ , aritmija, kongestinis širdies nepakankamumas
	Retas	Širdies sustojimas
Kraujagyslių sutrikimai	Dažnas	Hipertenzija, karščio pylimas, hematoma
	Nedažnas	Aortos aneurizma, arterijų okliuzija, tromboflebitas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai*	Dažnas	Astma, dusulys, kosulys
	Nedažnas	Plaučių embolija ¹ , intersticinė plaučių liga, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, pneumonitas, skystis pleuroje ¹
	Retas	Plaučių fibrozė ¹
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Pilvo skausmas, pykinimas ir vėmimas
	Dažnas	VT kraujavimas, dispepsija, gastroezofaginio reflukso liga, sausumo sindromas
	Nedažnas	Pankreatitas, rijimo sutrikimas, veido edema
	Retas	Žarnyno perforacija ¹
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai*	Labai dažnas	Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas
	Nedažnas	Cholecistitas ir tulžies pūslės akmenligė, kepenų steatozė, bilirubino kiekio padidėjimas
	Retas	Hepatitis hepatito B reaktyvacija ¹ autoimuninis hepatitis ¹
	Dažnis nežinomas	Kepenų nepakankamumas ¹
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas	Bėrimas (įskaitant besilupantį bėrimą),

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
	Dažnas	Psoriazės pablogėjimas arba naujas proveržis (įskaitant delnų ir pėdų pustulinę žvynelinę) ¹ , dilgėlinė, kraujosruvos (įskaitant ir purpurą), dermatitas (įskaitant egzemą), nagų lūžinėjimas, padidėjęs prakaitavimas, alopecija ¹ , niežulys
	Nedažnas	Naktinis prakaitavimas, randas
	Retas	Daugiaformė eritema ¹ , Stivenso-Džonsono sindromas ¹ , angioneurozinė edema ¹ , odos vaskulitas ¹ , lichenoidinė odos reakcija ¹
	Dažnis nežinomas	Dermatomiozito simptomų pablogėjimas ¹
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas	Kaulų ir raumenų skausmas
	Dažnas	Raumenų spazmai (įskaitant kreatinfosfokinazės kiekio padidėjimą kraujyje)
	Nedažnas	Rabdomiolizė, sisteminė raudonoji vilkligė
	Retas	I vilkligę panašus sindromas ¹
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažnas	Inkstų funkcijos pažeidimas, hematurija
	Nedažnas	Naktinis šlapinimasis
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Nedažnas	Erekcijos sutrikimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai*	Labai dažnas	Reakcija injekcijos vietoje (įskaitant eritemą injekcijos vietoje)
	Dažnas	Krūtinės skausmas, edema, karščiavimas ¹
	Nedažnas	Uždegimas
Tyrimai*	Dažnas	Koaguliacijos ir kraujavimo laiko sutrikimai (įskaitant pailgėjusį aktyvintą dalinį tromboplastino laiką), teigiami autoantikūnų tyrimai (įskaitant antikūnus prieš dvigrandę DNR), laktatdehidrogenazės kiekio kraujyje padidėjimas
	Dažnis nežinomas	Padidėjęs kūno svoris ²
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Dažnas	Pablogėjęs gijimas

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
* papildoma informacija pateikta 4.3, 4.4 ir 4.8 skyriuose		
** įskaitant atvirus tęstinius tyrimus		
¹ įskaitant spontaninių pranešimų duomenis		
² per 4–6 mėnesių gydymo laikotarpį vidutinis kūno svorio pokytis nuo pradinio svorio vartojant adalimumabą suaugusiems svyravo nuo 0,3 kg iki 1,0 kg, palyginti su svorio pokyčio svyravimu nuo -0,4 kg iki 0,4 kg vartojant placebą. Svorio padidėjimas 5–6 kg taip pat nustatytas atliekant ilgalaikius tęstinius tyrimus, kai vidutinė vaistinio preparato ekspozicija buvo maždaug 1–2 metai ir nebuvo kontrolinės grupės, ypač Krono liga ir opinio kolito sergantiems pacientams. Šį poveikį lemiantis mechanizmas yra neaiškus, tačiau galėtų būti siejamas su adalimumabo priešūždegiminiu poveikiu.		

Supūliavęs hidradenitas

Saugumo duomenys pacientams, sergantiems supūliavusiu hidradenitu, gydomiems adalimumabu kiekvieną savaitę, atitiko žinomus adalimumabo saugumo duomenis.

Uveitas

Uveitu sergančių ir adalimumabą kas antrą savaitę vartojančių pacientų saugumo duomenys atitiko žinomus adalimumabo saugumo duomenis.

Attrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašas

Reakcijos injekcijos vietoje

Pagrindinių kontroliuojamų vaikų ir suaugusiųjų tyrimų metu 12,9 % adalimumabą vartojusių pacientų pasireiškė reakcijų injekcijos vietoje (paraudimas ir (arba) niežėjimas, kraujosruva, skausmas arba tinimas), palyginti su 7,2 % pacientų, vartojusių placebą arba aktyvią kontrolę. Dėl reakcijų injekcijos vietoje paprastai vaistinio preparato vartojimo nutraukti nereikėjo.

Infekcijos

Pagrindinių kontroliuojamų suaugusiųjų ir vaikų tyrimų metu adalimumabą vartojusiems pacientams pasireiškusių injekcijų dažnis buvo 1,51 infekcijų atvejų per paciento metus ir 1,46 atvejų per paciento metus vartojusiems placebą ir aktyvią kontrolę. Dažniausiai pasireiškė nazofaringitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija ir sinusitas. Dauguma pacientų, pasveikę po infekcijos, tęsė adalimumabo vartojimą.

Sunkių infekcijų dažnis siekė 0,04 atvejo per paciento metus adalimumabą vartojusiems pacientams ir 0,03 atvejo per paciento metus vartojusiems placebą ir aktyvią kontrolę pacientams.

Kontroliuojamų ir atviros fazės suaugusiųjų ir vaikų tyrimų, atliktų su adalimumabu, metu pranešta apie sunkias infekcijas (įskaitant mirtinas infekcijas, kurios pasitaikė retai), tarp jų buvo stebimi tuberkuliozės atvejai (įskaitant miliarinę ir ekstrapulmoninę lokalizacijos tuberkuliozę) bei invazinės oportunistinės infekcijos (pvz., diseminuota ar ekstrapulmoninė histoplazmozė, blastomikozė, kokcidioidomikozė, pneumocistinė infekcija, kandidamikozė, aspergiliozė ir listeriozė). Dauguma tuberkuliozės atvejų pasireiškė per pirmuosius aštuonis mėnesius nuo gydymo pradžios ir gali reikšti latentinės ligos recidyvą.

Piktybiniai navikai ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Vykdamas adalimumabo tyrimą su jaunatviniu idiopatinio artritu (jaunatviniu idiopatinio poliartritu ir su entezitu susijusiu artritu) sergančiais pacientais, piktybinių navikų nebuvo stebėta 249 pediatriiniams pacientams per 655,6 paciento metus. Be to, adalimumabo tyrimų su Krono liga sergančiais vaikais metu nebuvo stebėta jokių piktybinių ligų 192 vaikams per 498,1 paciento metus. Adalimumabo tyrimo su lėtine plokšteline psoriaze sergančiais vaikais metu 77 pacientams vaikams per 80,0 paciento metų nebuvo stebėta jokių piktybinių ligų. Vykdamas adalimumabo tyrimą su opinio kolito sergančiais vaikais, piktybinių susirgimų nebuvo stebėta 93 vaikams per 65,3 paciento ekspozicijos

metus. Adalimumabo tyrimo su uveitu sergančiais pacientais vaikais metu nebuvo stebėta jokių piktybinių ligų 60 vaikų per 58,4 pacientų metų.

Vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu reumatoidiniu artritu, ankilozuojančiu spondilitu, ašiniu spondiloartritu be radiologinių AS požymių, psoriazinu artritu, psoriaze, supūliavusiu hidradenitu, Krono liga, opiniu kolitu ir uveitu sergantys suaugusieji dalyvavo pagrindiniuose bent 12 savaičių trukmės adalimumabo tyrimuose, kurių kontroliuojamųjų fazių metu stebėtas nelimfominių piktybinių navikų ir nemelanominio odos vėžio dažnis (95 % pasikliautinis intervalas) siekė 6,8 (4,4; 10,5) per 1 000 paciento metų, tiriant 5 291 adalimumabą vartojantį pacientą, palyginti su 6,3 (3,4; 11,8) dažniu per 1 000 paciento gyvenimo metų tarp 3 444 kontrolinės grupės pacientų (vidutinė gydymo adalimumabu trukmė buvo 4,0 mėnesiai, o kontrolinės grupės pacientų – 3,8 mėnesio). Adalimumabu gydytiems pacientams nemelanominio odos vėžio dažnis (95 % pasikliautinis intervalas) buvo 8,8 (6,0; 13,0) per 1 000 paciento metų ir 3,2 (1,3; 7,6) per 1 000 paciento metų kontrolės grupėje. Iš šių odos vėžio atvejų, plokščialąstelinės karcinomos dažnis (95 % pasikliautinis intervalas) adalimumabo grupėje buvo 2,7 (1,4; 5,4) per 1 000 paciento metų ir 0,6 (0,1; 4,5) per 1 000 paciento metų kontrolės grupėje. Limfomų dažnis (95 % pasikliautinis intervalas) adalimumabo grupėje buvo 0,7 (0,2; 2,7) per 1 000 paciento metų ir 0,6 (0,1; 4,5) per 1 000 paciento metų kontrolės grupėje.

Kartu apibendrinant šių tyrimų kontroliuojamųjų fazių ir tebevykstančių bei baigtų atvirųjų testinių tyrimų, kurių vidutinė trukmė yra maždaug 3,3 metų, duomenis, gautus tiriant 6427 pacientus per daugiau kaip 26 439 paciento gydymo metus, stebėtas kitų nei limfoma piktybinių navikų ir nemelanominio odos vėžio dažnis buvo maždaug 8,5 per 1 000 paciento metų. Stebėtas nemelanominio odos vėžio dažnis siekė apie 9,6 per 1 000 paciento metų, o limfomų dažnis – apie 1,3 per 1 000 paciento metų.

Poregistraciniu laikotarpiu nuo 2003 m. sausio mėn. iki 2010 m. gruodžio mėn. daugiausiai reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams spontaniškai praneštų piktybinių ligų dažnis siekė maždaug 2,7 per 1 000 paciento gydymo metų. Spontaniškai pranešto nemelanominio odos vėžio ir limfomų dažnis atitinkamai siekė apie 0,2 ir 0,3 per 1 000 paciento gydymo metų (žr. 4.4 skyrių).

Poregistraciniu laikotarpiu pranešta apie retus adalimumabą vartojusiems pacientams išsivysčiusios hepatospleninės T - ląstelių limfomos atvejus (žr. 4.4 skyrių).

Autoantikūnai

Reumatoidinio artrito I–V tyrimų metu pacientams kartotinai buvo tiriami pacientų serumo mėginiai dėl autoantikūnų. Per šiuos tyrimus iš pacientų, kurių pradiniai testai dėl autoantikūnų buvo neigiami, po 24 savaičių teigiami jų titrai nustatyti 11,9 % adalimumabą vartojusių pacientų ir 8,1 % placebo bei aktyvią kontrolę vartojusių pacientų. Visų reumatoidinio artrito ir psoriazinio artrito tyrimų metu dviems pacientams iš 3 441, vartojusio adalimumabą, pasireiškė klinikinių požymių, rodančių naujai prasidėjusį į vilkligę panašų sindromą. Pacientų būklė nutraukus gydymą pagerėjo. Nė vienam pacientui neišsivystė vilkliginio nefrito ar centrinės nervų sistemos pažeidimo požymių.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Kontroliuojamuose 3 fazės adalimumabo klinikiniuose tyrimuose su reumatoidiniu artritu ir psoriazinu artritu sergančiais pacientais, kurių liga kontroliuojama 4–104 savaičių laikotarpi, ALT koncentracijos padidėjimas $\geq 3 \times$ VNR nustatytas 3,7 % adalimumabu gydytų pacientų ir 1,6 % kontroliniu metodu gydytų pacientų.

Kontroliuojamuose 3 fazės adalimumabo tyrimuose su jaunatviniu idiopatinio poliartritu sergančiais 4–17 metų amžiaus pacientais ir su entezitu susijusiu artritu sergančiais 6–17 metų amžiaus pacientais, ALT koncentracijos padidėjimas $\geq 3 \times$ VNR nustatytas 6,1 % adalimumabu gydytų pacientų ir 1,3 % kontroliniu metodu gydytų pacientų. Dauguma atvejų ALT koncentracija padidėjo kartu vartojant metotreksato. ALT koncentracijos padidėjimo $\geq 3 \times$ VNR nenustatyta 3 fazės adalimumabo tyrimuose su jaunatviniu idiopatinio poliartritu sergančiais nuo 2 iki <4 metų amžiaus pacientais.

Kontroliuojamuose 3 fazės adalimumabo tyrimuose su Krono liga ir opiniu kolitu sergančiais pacientais, kurių liga kontroliuojama 4–52 savaitių laikotarpi, ALT koncentracijos padidėjimas $\geq 3 \times \text{VNR}$ nustatytas 0,9 % adalimumabu gydytų pacientų ir 0,9 % kontroliniu metodu gydytų pacientų.

3 fazės adalimumabo tyrime su vaikais, sergančiais Krono liga, kurio metu vertintas dviejų pagal kūno svorį pritaikytų palaikomųjų dozių gydymo režimų saugumas ir veiksmingumas po pagal kūno svorį pritaikyto įvadinio gydymo, trukusio iki 52 savaitių, ALT $\geq 3 \times \text{VNR}$ padidėjo 2,6 % (5 iš 192) pacientų, 4 iš kurių pradinio vertinimo metu kartu vartojo imunosupresantų.

Kontroliuojamuose 3 fazės adalimumabo klinikiniuose tyrimuose su plokšteline psoriaze sergančiais pacientais, kai tyrimo palyginamasis laikotarpis truko 12–24 savaitių, ALT aktyvumo padidėjimas $\geq 3 \times \text{VNR}$ nustatytas 1,8 % adalimumabu gydytų pacientų ir 1,8 % palyginamuoju metodu gydytų pacientų.

ALT aktyvumo padidėjimo $\geq 3 \times \text{VNR}$ nenustatyta 3 fazės adalimumabo tyrimuose su plokšteline psoriaze sergančiais pacientais vaikais.

Kontroliuojamuose adalimumabo tyrimuose (kur pradinė dozė buvo 160 mg 0-inę savaitę ir 80 mg 2-ąją savaitę, pradedant nuo 4-osios savaitės skirta 40 mg kiekvieną savaitę) su supūliavusiu hidradenitu sergančiais pacientais, kurių liga kontroliuojama 12–16 savaitių laikotarpi, buvo nustatytas ALT padidėjimas ≥ 3 kartus viršijantis viršutinę normos ribą, 0,3 % adalimumabu gydytų pacientų ir 0,6 % pacientų iš kontrolinės grupės.

Kontroliuojamuose adalimumabo tyrimuose (kur pradinė dozė buvo 80 mg 0-inę savaitę, paskui skirta po 40 mg kas antrą savaitę pradedant nuo 1-osios savaitės) uveitu sergantiems suaugusiems pacientams, iki 80 savaitių vartojusiems adalimumabą arba placebo, ekspozicijos medianai esant atitinkamai 166,5 dienos ir 105,0 dienos, nustatytas ALT padidėjimas ≥ 3 kartus viršijantis viršutinę normos ribą, 2,4 % adalimumabu gydytų pacientų ir 2,4 % pacientų iš kontrolinės grupės.

Kontroliuojamame adalimumabo III fazės, opiniu kolitu sergančių vaikų ($N = 93$) klinikiniame tyrime, kuriame buvo vertinami 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg) palaikomosios dozės kas antrą savaitę ($N = 31$) ir 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg) palaikomosios dozės kas savaitę ($N = 32$) skirtos po pagal kūno svorį pakoreguotos 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) įsotinamosios dozės 0-ę ir 1-ą savaitėmis ir 1,2 mg/kg (ne didesnės kaip 80 mg) dozės 2-ą savaitę ($N = 63$) arba po įsotinamosios dozės 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) 0-ę savaitę, placebo 1-ą savaitę ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) 2-ą savaitę ($N = 30$), veiksmingumas ir saugumas, ALT koncentracijos padidėjimas $\geq 3 \times \text{VNR}$ pasireiškė 1,1 % (1 iš 93) pacientų.

Visų indikacijų klinikiniuose tyrimuose dalyvavusiems pacientams nustatytas ALT padidėjimas buvo be simptomų, beveik visais atvejais laikinas ir tęsiant gydymą išnyko. Visgi poregistraciniu laikotarpiu gauta pranešimų apie adalimumabą vartojantiems pacientams išsivysčiusį kepenų nepakankamumą ir ne tokius sunkius kepenų funkcijos sutrikimus, kurie gali pasireikšti prieš kepenų nepakankamumą, pvz., hepatitą, įskaitant autoimuninį hepatitą.

Kartu skiriamas gydymas azatioprinu / 6-merkaptopurinu

Suaugusiųjų Krono ligos tyrimai parodė, kad skiriant kombinuotą gydymą adalimumabu kartu su azatioprinu / 6-merkaptopurinu, su piktybinėmis ligomis ir sunkiomis infekcijomis susijusių nepageidaujamų reakcijų pasireiškė dažniau, nei vartojant vien adalimumabą.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi

pranešti apie bet kokias įtariamąs nepageidaujamas reakcijas naudojamesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu dozę ribojančio toksiškumo nepastebėta. Vertintos didžiausios dozės buvo kartotinės į veną leidžiamos 10 mg/kg dozės, kurios maždaug 15 kartų didesnės už rekomenduojamą dozę.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, navikų nekrozės faktoriaus alfa (angl. *Tumour Necrosis Factor alpha*, TNF α) inhibitoriai. ATC kodas – L04AB04

Amsparity yra panašus biologinis vaistinis preparatas. Išsami informacija pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje: <https://www.ema.europa.eu>.

Veikimo mechanizmas

Adalimumabas specifiskai jungiasi prie TNF ir neutralizuoja jo biologinę funkciją blokuodamas sąveiką su p55 ir p75 ląstelių paviršiaus TNF receptoriais.

Adalimumabas taip pat moduliuoja biologinį atsaką, kurį sukelia ar reguliuoja TNF, pvz., adhezijos molekulių, dėl kurių vyksta leukocitų migracija (ELAM-1, VCAM-1 ir ICAM-1, kai IC₅₀ siekia 0,1–0,2 nm), koncentracijos kitimus.

Farmakodinaminis poveikis

Po gydymo adalimumabu stebėtas spartus ūminės fazės uždegimo rodiklių (C reaktyviojo baltymo [CRB] ir eritrocitų nusėdimo greičio [ENG]) bei serumo citokinų (IL-6) kiekio mažėjimas, palyginti su lygiu, nustatytu reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams pradinio vertinimo metu. Suvartojant adalimumabo, serume taip pat sumažėjo matriksų metaloproteinazių (MMP-1 ir MMP-3), sukeliančių audinių remodeliavimą, dėl kurio vyksta kremzlės destrukcija. Adalimumabu gydomiems pacientams paprastai pagerėja hematologiniai lėtinio uždegimo požymiai.

Po gydymo adalimumabu taip pat stebėtas spartus CRB koncentracijos mažėjimas jaunatviniu idiopatinio poliartritu, Krono liga, opiniu kolitu ir supūliavusiu hidradenitu sergantiems pacientams. Krono liga sergantiems pacientams stebėtas žarnyne esančių ląstelių, išskiriančių uždegimo žymenis, skaičiaus sumažėjimas, įskaitant reikšmingą TNF α išsiskyrimo sumažėjimą. Adalimumabu gydomiems pacientams žarnyno gleivinės endoskopiniais tyrimais rasta gleivinės gijimo požymių.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Reumatoidinis artritas

Visų reumatoidinio artrito klinikinių tyrimų metu adalimumabas tirtas su daugiau kaip 3 000 pacientų. Adalimumabo veiksmingumas ir saugumas vertinti penkiais atsitiktinių imčių, dvigubai koduotais ir tinkamai kontroliuojamais tyrimais. Kai kurie iš jų gydyti iki 120 mėnesių.

I RA tyrimo metu tirtas 271 pacientas (≥ 18 metų), sergantis vidutinio sunkumo arba sunkiu aktyviu reumatoidiniu artritu, kuriam gydymas bent vienu ligos eigą modifikuojančiu antireumatinio vaistu buvo neefektyvus ir kuriam gydymas 12,5–25 mg metotreksato (10 mg, jeigu jo netoleravo) dozėmis kiekvieną savaitę buvo nepakankamai veiksmingas, ir kuriems metotreksato dozė buvo pastovi (10–

25 mg kas savaitę). 20 mg, 40 mg arba 80 mg adalimumabo dozė arba placebo skirti kas antrą savaitę, gydymą tęsiant 24 savaites.

II RA tyrimo metu vertinti 544 pacientai (≥ 18 metų), sirgę vidutinio sunkumo arba sunkiu aktyviu reumatoidiniu artritu, kuriems gydymas bent vienu ligos eigą modifikuojančiu antireumatininiu vaistu buvo neveiksmingas. 20 mg arba 40 mg adalimumabo dozė leista po oda kas antrą savaitę pakaitomis su placebo kas antrą savaitę ar kas savaitę 26 savaites; placebo buvo skiriama kas savaitę tokį pat laikotarpį. Negalima buvo vartoti kitų ligos eigą modifikuojančių antireumatinių vaistų.

III RA tyrimo metu vertinta 619 pacientų (≥ 18 metų), sergančių vidutinio sunkumo arba sunkiu aktyviu reumatoidiniu artritu, kuriems gydymas 12,5–25 mg metotreksato dozėmis buvo neveiksmingas arba kurie netoleravo 10 mg metotreksato dozės kas savaitę. Šiame tyrime dalyvavo trys pacientų grupės. Pirmosios grupės pacientai gavo placebo injekcijas kas savaitę 52 savaites, antrosios – 20 mg adalimumabo kas savaitę 52 savaites, o trečiosios – 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę pakaitomis su placebo injekcijomis kitas savaites. Pasibaigus pirmosioms 52 savaitėms, 457 pacientai įtraukti į atvirą išplėstinės fazės tyrimą, kurio metu 40 mg adalimumabo / MTX kas antrą savaitę vartota iki 10 metų.

IV RA tyrimo metu pirmiausiai vertintas saugumas tiriant 636 pacientus (≥ 18 metų amžiaus), sirgusius vidutinio sunkumo arba sunkiu aktyviu reumatoidiniu artritu. Pacientams leista pasirinkti nevartoti ligos eigą modifikuojančių antireumatinių vaistų arba toliau tęsti paskirtą reumato gydymą, jeigu bent 28 dienas šis gydymas nekeistas. Pacientai buvo gydyti metotreksatu, leflunomidu, hidroksichlorokvinu, sulfasalazinu ir (arba) aukso druskomis. Pacientai atsitiktinių imčių būdu paskirti vartoti 40 mg adalimumabo ar placebo kas antrą savaitę 24 savaites.

V RA tyrimo metu vertinti 799 anksčiau metotreksato nevartoję suaugę pacientai, sirgę vidutinio sunkumo arba sunkiu aktyviu ankstyvu reumatoidiniu artritu (vidutinė ligos trukmė – mažesnė nei 9 mėnesiai). Šiame tyrime 104 savaites vertintas 40 mg adalimumabo, skiriamo kas antrą savaitę kartu su metotreksatu; 40 mg adalimumabo, skiriamo kas antrą savaitę monoterapijai; ir metotreksato monoterapijos veiksmingumas mažinant sąnarių pakenkimo požymius ir simptomus bei progresavimo greitį sergant reumatoidiniu artritu. Pasibaigus pirmosioms 104 savaitėms, 497 pacientai įtraukti į atvirąją tęstinę fazę, kurios metu 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę vartota iki 10 metų.

Pagrindinis I, II ir III RA tyrimų tikslas ir antrinis IV RA tyrimo tikslas buvo nustatyti pacientų dalį (procentais), kuriems pasiekiamas ACR 20 atsakas 24-ąją arba 26-ąją savaitę. Pagrindinis V RA tyrimo tikslas buvo nustatyti pacientų dalį (procentais), kuriems pasiekiamas ACR 50 atsakas 52-ąją savaitę. III ir V RA tyrimų papildomi pagrindiniai tikslai buvo įvertinti ligos progresavimo lėtėjimą (nustatytą remiantis rentgeno tyrimais) 52-ąją savaitę. III RA tyrimo pagrindinis tikslas taip pat buvo nustatyti pakitusią gyvenimo kokybę.

ACR atsakas

Procentinė dalis adalimumabu gydytų pacientų, kuriems stebėtas ACR 20, 50 ir 70 atsakas, buvo pastovi I, II ir III RA tyrimų metu. 40 mg kas antrą savaitę dozės duomenys apibendrinti 8 lentelėje.

8 lentelė. ACR atsakas placebo kontroliuojamuose tyrimuose (pacientų dalis procentais)

Atsakas	I RA tyrimas ^{a**}		II RA tyrimas ^{a**}		III RA tyrimas ^{a**}	
	Placebas / MTX ^c n = 60	Adalimumabas ^b / MTX ^c n = 63	Placebas n = 110	Adalimumabas ^b n = 113	Placebas / MTX ^c n = 200	Adalimumabas ^b / MTX ^c n = 207
ACR 20						
6 mėn.	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 mėn.	N/T	N/T	N/T	N/T	24,0 %	58,9 %

Atsakas	I RA tyrimas***		II RA tyrimas***		III RA tyrimas***	
	Placebas / MTX ^c n = 60	Adalimumabas ^b / MTX ^c n = 63	Placebas n = 110	Adalimumabas ^b n = 113	Placebas / MTX ^c n = 200	Adalimumabas ^b / MTX ^c n = 207
ACR 50						
6 mėn.	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mėn.	N/T	N/T	N/T	N/T	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 mėn.	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mėn.	N/T	N/T	N/T	N/T	4,5 %	23,2 %

^a I RA tyrimas 24-ąją savaitę, II RA tyrimas 26-ąją savaitę, III RA tyrimas 24-ąją ir 52-ąją savaitėmis.

^b 40 mg adalimumabo, vartojamo kas antrą savaitę

^c MTX = metotreksatas

** p < 0,01; adalimumabą palyginus su placebo.

I–IV RA tyrimuose visi atskiri ACR atsako kriterijai (skausmingų ir patinusių sąnarių skaičius, gydytojo ir paciento atliktas ligos aktyvumo bei skausmo vertinimas, neįgalumo indekso [HAQ] balai ir CRB [mg/dl] rodmuo) pagerėjo 24-ąją ar 26-ąją savaitę, palyginti su placebo. III RA tyrimo metu šis pagerėjimas išliko 52 savaites.

Daugumai III RA atvirojo tęstinio tyrimo dalyvių, kuriems buvo ACR atsakas, šis atsakas išliko iki 10 metų. Iš 207 pacientų, kurie atsitiktinių imčių būdu paskirti į 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę grupę, 114 pacientų tęsė gydymą 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę 5 metus. 86 (75,4 %) pacientams iš jų nustatytas ACR 20 atsakas, 72 pacientams (63,2 %) – ACR 50 atsakas, o 41 pacientui (36 %) – ACR 70 atsakas. 81 iš 207 pacientų 10 metų tęsė gydymą 40 mg adalimumabu kas antrą savaitę. 64 (79,0 %) pacientams iš jų nustatytas ACR 20 atsakas, 56 pacientams (69,1 %) – ACR 50 atsakas, o 43 pacientui (53,1 %) – ACR 70 atsakas.

IV RA tyrimo metu pacientų, vartojusių adalimumabą kartu su standartiniu gydymu, ACR 20 atsakas buvo statistiškai reikšmingai geresnis nei pacientų, vartojusių placebo su standartiniu gydymu (p < 0,001).

I–IV RA tyrimų metu adalimumabu gydytiems pacientams nustatytas statistiškai reikšmingą ACR 20 ir 50 atsaką, palyginti su placebo, vertinimą atliekant praėjus vienai-dviem savaitėms nuo gydymo pradžios.

V RA tyrimo su ankstyvu reumatoidiniu artritu sergančiais anksčiau metotreksatu negydytais pacientais metu, 52-ąją savaitę nustatyta, kad gydant adalimumabu kartu su metotreksatu greičiau pasireiškė ir buvo reikšmingai stipresnis ACR atsakas, nei vartojant vien metotreksatą ir vien adalimumabą, ir atsakas išliko iki 104-osios savaitės (žr. 9 lentelę).

9 lentelė. ACR atsakas V RA tyrime (pacientų dalis procentais)

Atsakas	MTX n = 257	Adalimumabas n = 274	Adalimumabas / MTX n = 268	p vertė ^a	p vertė ^b	p vertė ^c
ACR 20						
52-oji savaitė	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	<0,001	0,043
104-oji savaitė	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0,002	<0,001	0,140
ACR 50						
52-oji savaitė	45,9 %	41,2 %	61,6 %	<0,001	<0,001	0,317
104-oji savaitė	42,8 %	36,9 %	59,0 %	<0,001	<0,001	0,162

Atsakas	MTX n = 257	Adalimumab as n = 274	Adalimumabas / MTX n = 268	p vertė ^a	p vertė ^b	p vertė ^c
ACR 70						
52-oji savaitė	27,2 %	25,9 %	45,5 %	<0,001	<0,001	0,656
104-oji savaitė	28,4 %	28,1 %	46,6 %	<0,001	<0,001	0,864

^a p vertė iš porinio metotreksato monoterapijos palyginimo su gydymu adalimumabo / metotreksato deriniu atliekant *Mann-Whitney U* testą.

^b p vertė iš porinio adalimumabo monoterapijos palyginimo su gydymu adalimumabo / metotreksato deriniu atliekant *Mann-Whitney U* testą.

^c p vertė iš porinio adalimumabo monoterapijos palyginimo su metotreksato monoterapija atliekant *Mann-Whitney U* testą.

Atvirojoje tęstinėje V RA tyrimo fazėje ACR atsako dažniai išliko, stebint iki 10 metų laikotarpiu. 170 iš 542 pacientų, kurie atsitiktinių imčių būdu paskirti vartoti 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę, tęsė 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę vartojimą 10 metų. 154 pacientams (90,6 %) iš jų buvo ACR 20 atsakas, 127 pacientams (74,7 %) – ACR 50 atsakas, o 102 pacientams (60,0 %) – ACR 70 atsakas.

52-ąją savaitę 42,9 % pacientų, gavusių kombinuotą gydymą adalimumabu / metotreksatu, pasiekė klinikinę remisiją (DAS28 (CRB) < 2,6), palyginti su 20,6 % pacientų, kuriems taikyta metotreksato monoterapija, ir 23,4 % pacientų, kuriems taikyta adalimumabo monoterapija. Kombinuotasis gydymas adalimumabu / metotreksatu buvo kliniškai ir statistiškai pranašesnis už gydymą metotreksato (p < 0,001) ir adalimumabo (p < 0,001) monoterapija, pasiekiant nedidelio aktyvumo ligos būklę tiems pacientams, kuriems neseniai diagnozuotas vidutinio sunkumo arba sunkus reumatoidinis artritas. Šis atsakas dviejose monoterapijos grupėse buvo panašus (p = 0,447). Iš 342 tiriamųjų, iš pradžių atsitiktinių imčių būdu paskirtų į adalimumabo monoterapijos arba adalimumabo / metotreksato derinio grupes ir perėjusių į atvirąją tęstinę fazę, 171 tiriamasis užbaigė 10 metų gydymą adalimumabu. Pranešta, kad 109 tiriamiesiems (63,7 %) iš jų 10-aisiais metais buvo išlikusi remisija.

Rentgenologinis atsakas

III RA tyrimo metu, kur adalimumabu gydyti pacientai reumatoidiniu artritu sirgo vidutiniškai apie 11 metų, rentgenologiškai buvo nustatyti struktūriniai sąnarių pažeidimai ir išreikšti kaip pokytis modifikuotame bendrajame Sharp (BSI) indekse ir jo komponentuose, erozijos indekse ir sąnarinio tarpo susiaurėjimo indekse. Adalimumabu / metotreksatu gydomiems pacientams 6-ąjį ir 12-ąjį mėnesiais stebėtas reikšmingai mažesnis požymių progresavimas, nustatomas rentgenologiškai, nei vien metotreksatu gydomiems pacientams (žr. 10 lentelę).

Atvirajame išplėstiniame III RA tyrime struktūrinių pažeidimų progresavimo rodiklių sumažėjimas šio pogrupio pacientams išliko 8 ir 10 metų. Po 8 metų 81 pacientui iš 207, nuo pradžių gydytų 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę, buvo atlikti rentgenologiniai tyrimai. 48 pacientams iš jų nenustatyta struktūrinio pažeidimo progresavimo, apibūdinamo kaip 0,5 ar mažesnis modifikuoto BSI pokytis, palyginti su pradiniu vertinimu. Po 10 metų 79 pacientui iš 207, nuo pradžių gydytų 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę, atliktas radiologinis tyrimas. 40 pacientams iš jų nenustatyta struktūrinių pažeidimų progresavimo, apibūdinamo kaip 0,5 ar mažesnis modifikuoto BSI pokytis, palyginti su pradiniu vertinimu.

10 lentelė. RA tyrimo III metu gauti rentgenologinių rodiklių pokyčiai per 12 mėnesių

	Placebas / MTX^a	Adalimumabas / MTX 40 mg kas antrą savaitę	Placebas / MTX – adalimumabas / MTX (95 % pasikliautinis intervalas^b)	p vertė
Bendrasis <i>Sharp</i> indeksas	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	<0,001 ^c
Erozijų indeksas	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	<0,001
STS ^d indeksas	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^a metotreksatas

^b 95 % pasikliautiniai intervalai, taikomi pokyčių rodiklių skirtumams metotreksato ir adalimumabo.

^c Remiantis analize

^d Sąnarinio tarpo susiaurėjimas

V RA tyrime rentgenologiškai įvertinti struktūriniai sąnarių pažeidimai ir išraiška pateikta, kaip pokytis modifikuotame bendrajame *Sharp* indekse (žr. 11 lentelę).

11 lentelė. RA tyrime V rentgenologinio rodiklio pokyčio vidurkis vertinant 52-ąją savaitę

	MTX n = 257 (95 % pasikliautinis intervalas)	Adalimumabas n = 274 (95 % pasikliautinis intervalas)	Adalimumabas / MTX n = 268 (95 % pasikliautinis intervalas)	p vertė^a	p vertė^b	p vertė^c
Bendrasis <i>Sharp</i> indeksas	5,7 (4,2–7,3)	3,0 (1,7–4,3)	1,3 (0,5–2,1)	<0,001	0,0020	<0,001
Erozijų indeksas	3,7 (2,7–4,7)	1,7 (1,0–2,4)	0,8 (0,4–1,2)	<0,001	0,0082	<0,001
STS indeksas	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 vertė iš porinio metotreksato monoterapijos palyginimo su gydymu adalimumabo / metotreksato deriniu naudojant *Mann-Whitney U* testą.

^b p vertė iš porinio adalimumabo monoterapijos palyginimo su gydymu adalimumabo / metotreksato deriniu naudojant *Mann-Whitney U* testą.

^c p vertė iš porinio adalimumabo monoterapijos palyginimo su metotreksato monoterapija atliekant *Mann-Whitney U* testą.

Po 52 ir 104 gydymo savaičių, pacientų, kurių liga neprogresavo (pasikeitimas nuo pradinio vertinimo pagal modifikuotą bendrąjį *Sharp* indeksą $\leq 0,5$), procentinė dalis buvo reikšmingai didesnė skiriant adalimumabo / metotreksato derinį (atitinkamai 63,8 % ir 61,2 %), palyginti su metotreksato monoterapija (atitinkamai 37,4 % ir 33,5 %, $p < 0,001$) ir adalimumabo monoterapija (atitinkamai 50,7 %, $p < 0,002$ ir 44,5 %, $p < 0,001$).

V RA tyrimo atvirojoje tęstinėje fazėje vidutinis pasikeitimas 10-aisiais metais nuo pradinės reikšmės pagal modifikuotą bendrąjį *Sharp* indeksą buvo 10,8; 9,2 ir 3,9 pacientams, iš pradžių atsitiktinių imčių būdu paskirtiems atitinkamai į metotreksato monoterapijos, adalimumabo monoterapijos ir adalimumabo / metotreksato derinio grupes. Atitinkamos pacientų, kuriems atliekant radiografinius tyrimus nenustatytas progresavimas, proporcijos buvo 31,3 %, 23,7 % ir 36,7 %.

Gyvenimo kokybė ir fizinė funkcija

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė ir fizinė funkcija vertinta pagal Sveikatos vertinimo klausimyno (angl. *Health Assessment Questionnaire*, HAQ) neįgalumo indeksą keturių originalių pakankamų ir gerai kontroliuojamų tyrimų metu. Tai buvo iš anksto nustatytas pagrindinis 52 savaitių III RA tyrimo tikslas. Vartojant visas adalimumabo dozes visais dozavimo režimais, visų keturių tyrimų metu statistiškai reikšmingai daugiau pagerėjo HAQ neįgalumo indeksas nuo pradinio vertinimo iki 6-ojo mėnesio, palyginti su placebo, o III RA tyrimo metu tai stebėta 52-ąją savaitę. Šių keturių tyrimų metu visų adalimumabo dozių visais dozavimo režimais sveikatos klausimyno trumposios formos (SF-36) rezultatai patvirtino šiuos radinius: gauti statistiškai reikšmingi fizinio pajėgumo įvertinimo (angl. *physical component summary*, PCS) rezultatai bei statistiškai reikšmingi skausmo ir gyvybingumo skalių įvertinimo rezultatai, vartojant 40 mg dozę kas antrą savaitę. Statistiškai reikšmingas nuovargio sumažėjimas, nustatytas pagal funkcinio lėtinių ligų gydymo vertinimo (angl. *functional assessment of chronic illness therapy*, FACIT) klausimyno balus, pastebėtas visų trijų (I, III, IV RA) tyrimų, per kuriuos jis buvo vertinamas, metu.

III RA tyrimo metu daugumai pacientų, kurių fizinė būklė pagerėjo ir kurie tęsė gydymą, pagerėjimas išliko iki atvirojo gydymo 520-osios savaitės (120 mėnesių). Gyvenimo kokybės pagerėjimas vertintas iki 156-osios savaitės (36 mėnesių) ir nustatyta, kad pagerėjimas per tą laikotarpį išliko.

RA V tyrime HAQ neįgalumo indeksas ir SF-36 fizinis komponentas labiau pagerėjo ($p < 0,001$), taikant gydymą adalimumabo / metotreksato deriniu, palyginti su metotreksato monoterapija ir adalimumabo monoterapija vertinant 52-ąją savaitę ir pagerėjimas išliko iki 104-osios savaitės. Iš 250 asmenų, kurie užbaigė atvirąjį tęstinį tyrimą, fizinės funkcijos pagerėjimas išliko 10 metų gydymo laikotarpiu.

Ašinis spondiloartritas

Ankilozuojantis spondilitas (AS)

Gydymas 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę vertintas dviem atsitiktinių imčių, 24 savaitių trukmės, dvigubai koduotais, placebo kontroliuojamais tyrimais su 393 pacientais, sergančiais aktyviu ankilozuojančiu spondilitu (vidutinis ligos aktyvumo balas [*Bath ankilozuojančio spondilito ligos aktyvumo indeksas - Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)*] visose grupėse buvo 6,3), kurių atsakas į standartinį gydymą buvo nepakankamas. Septyniasdešimt devyniems (20,1 %) pacientams kartu skirta ligos eigą modifikuojančių antireumatinių vaistų, o 37 pacientams (9,4 %) – gliukokortikoidų. Pasibaigus koduotai tyrimo fazei, atviro tyrimo pratęsimo metu pacientai vartojo 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę leidžiant po oda, gydymą tęsiant dar iki 28 savaitių. Tiriamieji ($n = 215$; 54,7 %), kurie 12-ąją, 16-ąją arba 20-ąją savaitę nepasiekė ASAS 20 (Ankilozuojančio spondilito vertinimo skalė – *Assessments in Ankylosing Spondylitis*), anksčiau laiko pateko į atvirąjį gydymo 40 mg adalimumabo, leidžiamo po oda kas antrą savaitę etapą, o dvigubai koduotos fazės statistinėje analizėje laikyti nereagavusiais į gydymą.

Didesnio AS I tyrimo, kuriame dalyvavo 315 pacientų, rezultatai rodo, kad adalimumabo vartojusiems pacientams statistiškai reikšmingai palengvėjo ankilozuojančio spondilito požymiai ir simptomai, palyginti su placebo. Reikšmingas atsakas pirmą kartą stebėtas 2-ąją savaitę ir išliko 24 savaites (12 lentelė).

12 lentelė. Veiksmingumo atsakas placebo kontroliuojamame AS tyrime (I tyrime) – požymių ir simptomų palengvėjimas

Atsakas	Placebas N = 107	Adalimumabas N = 208
ASAS ^a 20		
2-oji savaitė	16 %	42 %***
12-oji savaitė	21 %	58 %***
24-oji savaitė	19 %	51 %***
ASAS 50		
2-oji savaitė	3 %	16 %***
12-oji savaitė	10 %	38 %***
24-oji savaitė	11 %	35 %***
ASAS 70		
2-oji savaitė	0 %	7 %**
12-oji savaitė	5 %	23 %***
24-oji savaitė	8 %	24 %***
BASDAI ^b 50		
2-oji savaitė	4 %	20 %***
12-oji savaitė	16 %	45 %***
24-oji savaitė	15 %	42 %***

***, ** Statistiškai reikšminga, kai $p < 0,001$; $p < 0,01$ lyginant visas reikšmes adalimumabo ir placebo grupėse 2-ąją, 12-ąją ir 24-ąją savaitę

^a ankilozuojančio spondilito vertinimo skalė (*Assessments in Ankylosing Spondylitis*)

^b Bath ankilozuojančio spondilito ligos aktyvumo indeksas (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)

Adalimumabą vartojusiems pacientams simptomai reikšmingai labiau palengvėjo 12-ąją savaitę ir šis atsakas išliko iki 24-osios savaitės pagal SF-36, ir pagal Ankilozuojančio spondilito gyvenimo kokybės klausimyną (angl. *Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire*, ASQoL).

Panašūs rezultatai (bet ne visi statistiškai reikšmingi) gauti mažesniame atsitiktinių imčių būdu, dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamame AS II tyrime, kuriame dalyvavo 82 suaugę pacientai, sergantys aktyviu ankilozuojančiu spondilitu.

Ašinis spondiloartritas be radiologinių AS požymių

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas vertintas dviem atsitiktinių imčių, dvigubai koduotais, placebo kontroliuojamais tyrimais su pacientais, sergančiais ašiniu spondiloartritu be radiologinių AS požymių (aSpA-brp) (angl. *nr-xSpA, non-radiographic axial spondyloarthritis*). aSpA-brp I tyrimo metu vertinti pacientai, sergantys aktyviu aSpA-brp. aSpA-brp II tyrimas buvo gydymo nutraukimo tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys aktyviu aSpA-brp, atvirojo gydymo adalimumabu metu pasiekę remisiją.

Tyrimas aSpA-brp I

Atliekant aSpA-brp I tyrimą, gydymas 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę vertintas atsitiktinių imčių, dvigubai koduotu, placebo kontroliuojamu 12 savaitių trukmės tyrimu su 185 pacientais, sergančiais aktyviu aSpA-brp (vidutinis pradinis ligos aktyvumo indeksas [*Bath ankilozuojančio spondilito ligos aktyvumo indeksas*, angl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)] adalimumabu gydytų pacientų grupėje buvo 6,4; o placebo grupėje – 6,5), kuriems buvo stebimas nepakankamas atsakas į gydymą ar netoleravimas ≥ 1 NVNU, arba kurie turėjo kontraindikacijų NVNU.

Pradiniame taške trisdešimt trims (18 %) pacientams kartu skirta ligos eigą modifikuojančių antireumatinių vaistų, o 146 (79 %) pacientams skirta NVNU. Po dvigubai koduoto laikotarpio sekė atvirasis laikotarpis, kurio metu pacientai vartojo 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę leidžiant po

oda, gydymą tęsiant dar 144 savaites. 12-osios savaitės rezultatai parodė, kad aktyvaus aSpA-brp simptomai ir požymiai statistiškai reikšmingai palengvėjo adalimumabą vartojusių pacientų grupėje, palyginti su placebo (13 lentelė).

13 lentelė. Gydymo veiksmingumo atsakas placebo kontroliuojamame aSpA-brp I tyrime

Dvigubai koduotas tyrimas Atsakas 12-ąją savaitę	Placebas N = 94	Adalimumabas N = 91
ASAS ^a 40	15 %	36 %***
ASAS 20	31 %	52 %**
ASAS 5/6	6 %	31 %***
ASAS dalinė remisija	5 %	16 %*
BASDAI ^b 50	15 %	35 %**
ASDAS ^{c,d,e}	-0,3	-1,0***
ASDAS neaktyvi liga	4 %	24 %***
dj-CRB ^{d,f,g}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^h sakroileinių sąnarių MRT ^{d,i}	-0,6	-3,2**
SPARCC stuburo MRT ^{d,j}	-0,2	-1,8**

a Vertinimas pagal spondiloartrito tarptautinės draugijos (angl. Assessment of SpondyloArthritis international Society) kriterijus

b ankilozuojančio spondilito ligos aktyvumo indeksas pagal Bathą (angl. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

c ankilozuojančio spondilito ligos aktyvumo balas (angl. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)

d pokyčių, palyginti su pradiniu vertinimu, vidurkis

e n = 91 placebo ir n = 87 adalimumabas

f didelio jautrumo C reaktyvusis baltymas (mg/l)

g n = 73 placebo ir n = 70 adalimumabas

h Kanados spondiloartrito tyrimų konsorciumas (angl. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)

i n = 84 placebo ir adalimumabas

j n = 82 placebo ir n = 85 adalimumabas

***, **, * Statistiškai reikšmingas skirtumas, kai p atitinkamai <0,001; <0,01 ir <0,05 visuose adalimumabo palyginimuose su placebo.

Atvirajame tęstiniame tyrime požymių ir simptomų palengvėjimas adalimumabu gydomiems pacientams išliko iki 156-osios savaitės.

Uždegimo slopinimas

Reikšmingas adalimumabą vartojusių pacientų uždegimo požymių, nustatytų didelio jautrumo CRB tyrimu ir abiejų kryžmeninių klubo sąnarių bei stuburo MRT, susilpnėjimas išliko atitinkamai iki 156-osios savaitės ir 104-osios savaitės.

Gyvenimo kokybė ir fizinė funkcija

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė ir fizinės funkcijos vertintos pagal klausimynus HAQ-S ir SF-36. Nustatyta, kad 12 savaitę adalimumabas statistiškai reikšmingai pagerino HAQ-S bendrąjį indeksą ir SF-36 fizinio komponento indeksą (angl. *Physical Component Score, PCS*), vertinant pradinius indeksus, palyginti su placebo. Su sveikata susijusios gyvenimo kokybės ir fizinės funkcijos pagerėjimas išliko atvirajame tęstiniame tyrime iki 156-osios savaitės.

aSpA-brp II tyrimas

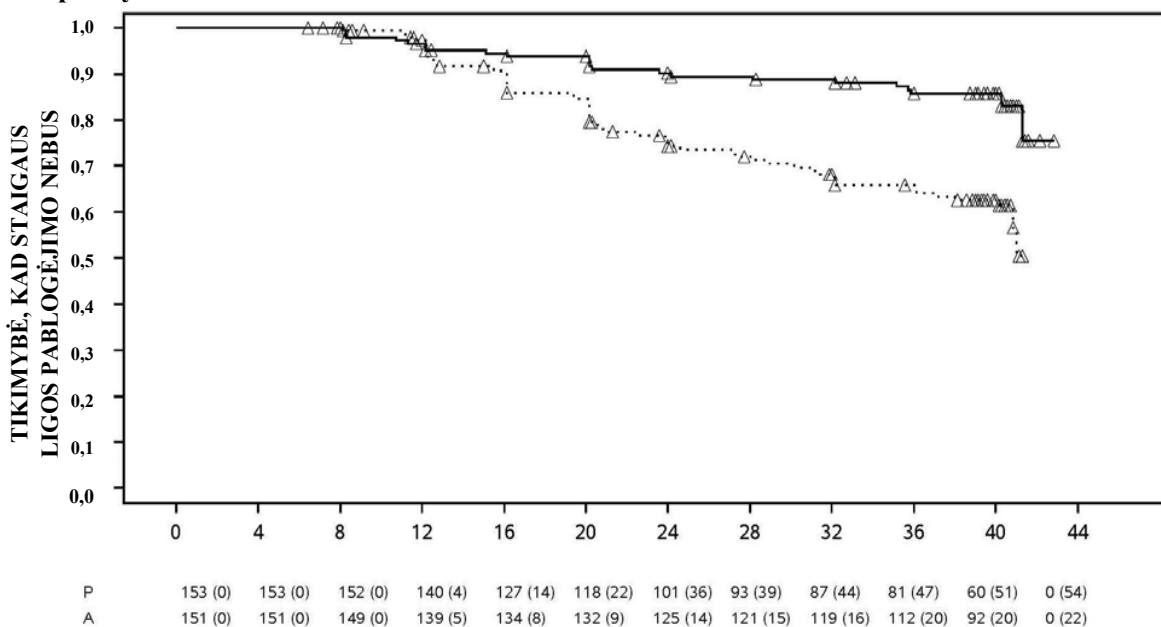
673 pacientai, sergantys aktyviu aSpA-brp (vidutinis ligos aktyvumas [BASDAI] pradinio įvertinimo metu buvo 7,0), kurių atsakas į gydymą ≥ 2 NVNU buvo nepakankamas, kurie gydymo NVNU

netoleravo arba kuriems nustatyta kontraindikacijų NVNU, buvo įtraukti į atvirąjį sSpA-brp II tyrimo periodą, kurio metu jie 28 savaites vartojo 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę.

Šiems pacientams taip pat buvo sakroileinių sąnarių ar stuburo uždegimo objektyvių požymių, matomų atlikus MRT, arba buvo padidėjęs dj -CRB kiekis. Pacientai, kurie atvirojo periodo metu pasiekė bent 12 savaičių trukmės ilgalaikę remisiją ($N = 305$) ($ASDAS < 1,3$ 16-ąją, 20-ąją, 24-ąją ir 28-ąją savaitę), vėliau atsitiktinių imčių būdu paskirti papildomas 40 savaičių dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo periodo metu tęsti gydymą 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę ($N = 152$) arba vartoti placebo ($N = 153$) (bendroji tyrimo trukmė – 68 savaitės). Tiriamiesiems, kuriems dvigubai koduoto periodo metu pasireiškė staigus ligos paūmėjimas, buvo suteikta galimybė bent 12 savaičių gauti gelbstatinį gydymą 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems iki 68-osios tyrimo savaitės nepasireiškė staigus ligos paūmėjimas, dalis. Staigus ligos paūmėjimas apibrėžtas kaip $ASDAS \geq 2,1$; nustatytas dviejų iš eilės vizitų metu, atliktų kas keturias savaites. Dvigubai koduotu laikotarpiu staigus ligos paūmėjimo nepatyrė didesnė dalis pacientų, vartojusių adalimumabą, palyginti su gydymu placebo ($70,4\%$ lyginant su $47,1\%$, $p < 0,001$) (1 pav.)

1 pav. Kaplan-Meier kreivės, apibendrinančios laiką iki staigus ligos paūmėjimo aSpA-brp II tyrime



LAIKAS (SAVAITĖMIS)

Gydymas — — Placebas ——— Adalimumabas Koreguota Δ

Pastaba. P = placebo (skaičius tų, kuriems yra rizika (staigiai paūmėjusi liga)); A = adalimumabas (skaičius tų, kuriems yra rizika (staigiai paūmėjusi liga)).

Iš 68 pacientų, kuriems liga staigiai paūmėjo paskyrus juos į gydymo nutraukimo grupę, 65 užbaigė 12 savaičių trukmės gelbstatinį gydymą adalimumabu, o 37 (56,9 %) iš jų vėl pasiekė remisiją ($ASDAS < 1,3$) po 12 savaičių atvirojo gydymo atnaujinimo.

Iki 68-osios savaitės nuolat adalimumabą vartojusiems pacientams pasireiškė statistškai reikšmingai didesnis aktyvaus aSpA-brp požymių ir simptomų pagerėjimas, palyginti su pacientais, kurie dvigubai koduotu tyrimo laikotarpiu buvo paskirti į gydymo nutraukimo grupę (14 lentelė).

14 lentelė. Veiksmingumo atsakas placebo kontroliuojamu aSpA-brp II tyrimo periodu

Dvigubai koduoto tyrimo atsakas 68-ąją savaitę	Placebas N = 153	Adalimumabas N = 152
ASAS ^{a,b} 20	47,1 %	70,4 %***
ASAS ^{a,b} 40	45,8 %	65,8 %***
ASAS ^a dalinė remisija	26,8 %	42,1 %**
ASDAS ^c neaktyvi liga	33,3 %	57,2 %***
Dalinis staigus ligos paūmėjimas ^d	64,1 %	40,8 %***

^a vertinimas pagal spondiloartrito tarptautinės draugijos (angl. *Assessment of SpondyloArthritis international Society*) kriterijus

^b pradinis vertinimas apibrėžiamas kaip atvirojo gydymo pradinis vertinimas, kai pacientai serga aktyvia liga.

^c ankilozuojančio spondilito ligos aktyvumo balas (angl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*)

^d dalinis staigus ligos paūmėjimas apibrėžiamas kaip ASDAS $\geq 1,3$, bet $<2,1$, dviejų iš eilės vizitų metu.

***, ** Statistiškai reikšmingas skirtumas, kai p atitinkamai $<0,001$ ir $<0,01$ visuose adalimumabo palyginimuose su placebo.

Psoriazinis artritas

40 mg adalimumabo kas antrą savaitę dozė tirta su pacientais, sirgusiais vidutinio aktyvumo arba labai aktyvios formos psoriaziniu artritu, atliekant du placebo kontroliuojamus tyrimus: PsA I ir II. Atliekant PsA I tyrimą, trukusį 24 savaites, gydyta 313 suaugusių pacientų, kurių atsakas į gydymą nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo buvo nepakankamas; apie 50 % jų vartojo metotreksatą. Atliekant PsA II tyrimą, trukusį 12 savaičių, gydyta 100 pacientų, kurių atsakas į LMARV buvo nepakankamas. Baigus abu tyrimus, 383 pacientai įtraukti į atvirąją tęstinį tyrimą, kurio metu vartota 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę.

Dėl per mažo tirtų pacientų skaičiaus nėra pakankamai įrodymų, kad adalimumabas veiksmingas gydant pacientus, sergančius į ankilozuojantį spondilitą panašia psoriazine artropatija.

15 lentelė. ACR atsakas placebo kontroliuojamuose psoriazinio artrito tyrimuose (pacientų dalis procentais)

Atsakas	PsA I tyrimas		PsA II tyrimas	
	Placebas N = 162	Adalimumabas N = 151	Placebas N = 49	Adalimumabas N = 51
ACR 20				
12-oji savaitė	14 %	58 %***	16 %	39 %*
24-oji savaitė	15 %	57 %***	N/T	N/T
ACR 50				
12-oji savaitė	4 %	36 %***	2 %	25 %***
24-oji savaitė	6 %	39 %***	N/T	N/T
ACR 70				
12-oji savaitė	1 %	20 %***	0 %	14 %*
24-oji savaitė	1 %	23 %***	N/T	N/T

*** p $< 0,001$ visuose adalimumabo palyginimuose su placebo

* p $< 0,05$ visuose adalimumabo palyginimuose su placebo

N/T netaikoma

PsA I tyrimo metu ACR atsakas buvo panašus kartu vartojant metotreksatą arba jo nevartojant. Atsakas pagal ACR išliko atviro tęstinio tyrimo metu iki 136 savaitių.

Psoriazinio artrito tyrimų metu buvo vertinami rentgenografiniai pokyčiai. Rankų, riešų ir pėdų rentgenogramos darytos pradinio vertinimo metu; dvigubai koduoto tyrimo etapo, kurio metu pacientai vartojo adalimumabą arba placebo, 24-ąją savaitę ir atvirojo tyrimo etapo, kurio metu visi pacientai vartojo adalimumabą, 48-ąją savaitę. Naudotas modifikuotas Bendrasis Sharp indeksas (mBSI), apimantis ir distalinius tarppirštakaulinius sąnarius (t. y. šis indeksas nėra identiškas reumatoidiniam artritui vertinti naudojamam BSI).

Atsižvelgiant į mBSI balų pokytį, gydymas adalimumabu, palyginti su placebo, lėtino periferinių sąnarių pažaidos progresavimą, palyginti su pradiniu vertinimu (vidurkis $\pm$ SN): $0,8 \pm 2,5$ placebo vartojusių grupėje (24-ąją savaitę) ir $0,0 \pm 1,9$ ($p < 0,001$) adalimumabą vartojusių grupėje (48-ąją savaitę).

Iš adalimumabu gydytų asmenų, kurių rentgenograma ligos progresavimo nuo tyrimo pradžios iki 48-osios savaitės nerodė ($n = 102$), 84 % rentgenograma progresavimo nerodė ir per 144 gydymo savaites. Adalimumabu gydytiems pacientams, palyginti su vartojusiais placebo, 24-ąją savaitę nustatytas statistškai reikšmingas fizinės funkcijos pagerėjimas, vertinant pagal HAQ ir Sveikatos klausimyno trumpąją formą (SF-36). Fizinė funkcija išliko pagerėjusi ir atvirojo tęstinio tyrimo metu iki 136 savaitių.

Psoriazė

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas tirti atsitiktinių imčių, dvigubai koduotu tyrimu su suaugusiais pacientais, sergančiais lėtine plokšteline psoriaze (kai liga apėmusi ≥ 10 % KPP, o psoriazės ploto ir sunkumo indeksas (PPSI) (angl. *Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 12 arba ≥ 10), kuriems tinka sisteminis gydymas arba fototerapija. 73 % pacientų, dalyvavusių I ir II psoriazės tyrimuose, prieš tai taikytas sisteminis gydymas arba fototerapija. Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas taip pat tirti atsitiktinių imčių, dvigubai koduotu tyrimu (III psoriazės tyrimu), kuriame dalyvavo suaugę pacientai, sergantys vidutinio sunkumo arba sunkia lėtine plokšteline psoriaze, kartu esant plaštakų ir (arba) pėdų psoriazei, kuriems tinka sisteminis gydymas.

I psoriazės tyrimo (REVEAL) metu per tris gydymo periodus vertinti 1 212 pacientų. A laikotarpiu pacientams skirtas placebo arba pradinė 80 mg adalimumabo dozė, po kurios praėjus savaitei, buvo skiriama po 40 mg preparato kas antrą savaitę. Po 16 gydymo savaitių pacientai, kuriems nustatytas ne mažiau kaip PPSI 75 atsakas (PPSI rodiklis turėjo būti ne mažiau kaip 75 % geresnis nei per pradinį vertinimą), pateko į B etapą ir atvirosios fazės metu vartojo po 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę. Pacientai, kurių atsakas 33-ąją savaitę išliko $\geq$ PPSI 75 ir kurie A etapu atsitiktinių imčių būdu iš pradžių paskirti į gydymo aktyviu preparatu grupę, pateko į C etapą ir atsitiktinių imčių būdu paskirti dar 19 savaitių vartoti 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę arba placebo. Visose gydymo grupėse vidutinis pradinio vertinimo PPSI rodiklis buvo 18,9, o pradinis bendrojo gydytojo vertinimo (angl. *Physicians global assessment*, PGA) skalės rodiklis svyravo nuo „vidutinio“ (53 % įtrauktų tiriamųjų) iki „sunkaus“ (41 %) arba „labai sunkaus“ (6 %).

II psoriazės tyrime (CHAMPION) buvo palygintas adalimumabo veiksmingumas ir saugumas su metotreksatu (MTX) ir placebo vertinant 271 pacientą. Pacientai gavo placebo, pradinę 7,5 mg MTX dozę, kuri iki 12-osios savaitės didinta iki maksimalios 25 mg dozės; arba pacientai gavo pradinę 80 mg adalimumabo dozę, o paskui – 40 mg kas antrą savaitę (pradedant praėjus vienai savaitei po pradinės dozės), gydymą tęsiant 16 savaitių. Gydymo adalimumabu palyginimo su gydymu MTX, vartojant ilgiau kaip 16 savaitių, duomenų nėra. MTX vartojusiems pacientams, kuriems 8-ąją ir (arba) 12-ąją savaitę nustatytas atsakas $\geq$ PPSI 50, dozė daugiau nedidinta. Visose gydymo grupėse vidutinis pradinio vertinimo PPSI rodiklis buvo 19,7, o pradinio vertinimo PGA rodiklio reikšmės svyravo nuo „lengvų“ (<1 %) iki vidutinių (48 %), sunkių (46 %) ir iki „labai sunkių“ (6 %).

Pacientai, dalyvavę visuose 2-osios ir 3-iosios fazės psoriazės tyrimuose, galėjo būti įtraukti į atvirąjį tęstinį tyrimą, kur adalimumabas vartotas dar bent 108 papildomas savaites.

I ir II psoriazės tyrimuose pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kurie 16-ąją savaitę pasiekė PPSI 75 atsaką nuo pradinio vertinimo, dalis (žr. 16 ir 17 lenteles).

16 lentelė. I psoriazės tyrimas (REVEAL). Veiksmingumo rezultatai 16-ąją savaitę

	Placebas N = 398 n (%)	40 mg adalimumabo kas antrą savaitę N = 814 n (%)
≥PPSI 75 ^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PPSI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: švaru / minimaliai pažeista	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a Pacientų, kuriems nustatytas PPSI 75 atsakas, procentinė dalis, apskaičiuota pagal dažnį centre

^b $p < 0,001$; palyginant adalimumabą su placebo

17 lentelė. II psoriazės tyrimas (CHAMPION). Veiksmingumo rezultatai 16-ąją savaitę

	Placebas N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	40 mg adalimumabo kas antrą savaitę N = 108 n (%)
≥PPSI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a,b}
PPSI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c,d}
PGA: švaru / minimaliai pažeista	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a,b}

^a $p < 0,001$; adalimumabą palyginant su placebo

^b $p < 0,001$; adalimumabą palyginant su metotreksatu

^c $p < 0,01$; adalimumabą palyginant su placebo

^d $p < 0,05$; adalimumabą palyginant su metotreksatu

I psoriazės tyrimo metu 28 % pacientų, pasiekusių atsaką PPSI 75, ir kurie dar kartą pakliuvo į placebo grupę 33 savaitę, stebėtas „tinkamo atsako netekimas“ (PPSI rodiklis po 33-iosios savaitės ir po ar iki 52 savaitės, rodė, kad buvo gautas <PPSI 50 atsakas, palyginti su pradiniu vertinimu, kaip 6 taškų PPSI rodiklio padidėjimas, palyginti su 33-iaja savaitę), palyginti su 5 % tokių pacientų grupėje, toliau gydytoje adalimumabu ($p < 0,001$). 38 % (25 iš 66) ir 55 % (36 iš 66) pacientų, kuriems nustatytas tinkamo atsako praradimas juos iš naujo atsitiktinių imčių būdu paskyrus vartoti placebo, ir kurie paskui įtraukti į atvirą pratęsimo tyrimą, atitinkamai po 12 ir po 24 pakartotinio gydymo savaitių vėl nustatytas PPSI 75 atsakas.

Iš viso 233 pacientai, kuriems nustatytas PPSI 75 atsakas 16-ąją savaitę ir 33-iają savaitę, toliau gydyti adalimumabu 52 savaites I psoriazės tyrimo metu ir tęsė adalimumabo vartojimą atvirajame tęstiniame tyrime. Šiems pacientams po papildomo 108 savaitių atvirojo gydymo (iš viso 160 savaitių) atsako įvertinimą pagal PASI 75 ir PGA, kai būklė įvertinta kaip „švaru / minimaliai pažeista“, dažnis buvo atitinkamai 74,7 % ir 59,0 %. Išanalizavus pacientus, kurie iš tyrimo pasitraukė dėl nepageidaujamų reiškinių ar nepakankamo gydymo veiksmingumo arba kuriems reikėjo didinti vaisto dozę (šiems pacientams gydymas buvo vertinamas kaip neveiksmingas), PPSI 75 ir „švaru/ minimaliai pažeista“ PGA atsakas po 108 papildomų atvirojo tęstinio gydymo savaitių (iš viso 160 savaitių) nustatyta atitinkamai 69,6 % ir 55,7 % tokių pacientų.

Iš viso 347 pacientai, kuriems nustatytas stabilus atsakas, dalyvavo gydymo nutraukimo ir kartotinio gydymo vertinime atvirojo tęstinio tyrimo metu. Nutraukus gydymą psoriazės simptomai ilgainiui grįžo, o laikotarpio iki ligos paūmėjimo (sumažėjo PGA iki vidutinio ar dar blogesnio) mediana buvo maždaug 5 mėnesiai. Gydymo nutraukimo laikotarpiu nė vienam iš šių pacientų nepasireiškė staigus ligos paūmėjimas. Iš viso 76,5 % (218 iš 285) pacientų, kuriems atnaujintas gydymas, po 16 savaitių

atnaujinto gydymo pasireiškė atsakas, pagal PGA įvertintas kaip „švaru / minimaliai pažeista“, nepriklausomai nuo to, ar jiems buvo atsinaujinusi liga nutraukus gydymą (69,1 % [123 iš 178] ir 88,8 % [95 iš 107] pacientų, kuriems atitinkamai paūmėjo ir nepaūmėjo liga gydymo nutraukimo periodu). Kartotinio gydymo metu saugumo duomenys buvo panašūs kaip iki nutraukimo.

16-ąją savaitę nustatytas reikšmingas pradinių rodiklių pagerėjimas pagal DLQI (angl. *Dermatology Life Quality Index*), palyginti su placebo gavusiųjų grupėmis (I ir II tyrimai) ir su MTX vartojusiųjų grupe (II tyrimas). I tyrimo SF-36 skalės fizinio ir protinio komponentų suminių rodiklių pagerėjimas taip pat buvo reikšmingas, palyginti su placebo.

Atvirajame pratęsimo tyrime iš pacientų, kuriems dėl mažesnio nei 50 % PPSI atsako dozė padidinta nuo 40 mg kas antrą savaitę iki 40 mg kiekvieną savaitę, atitinkamai 12-ąją ir 24-ąją savaitę PPSI 75 atsakas buvo pasiektas 26,4 % (92 iš 349) ir 37,8 % (132 iš 349) pacientų.

III psoriazės tyrimu (REACH) adalimumabo veiksmingumas ir saugumas lygintas su placebo tiriant 72 pacientus, sergančius vidutinio sunkumo arba sunkia lėtinę plokštelinę psoriazę ir plaštakų bei (arba) pėdų psoriazę. Pacientams 16 savaičių skirta pradinė 80 mg adalimumabo dozė, o paskui – 40 mg kas antrą savaitę (pradedant po vienos savaitės po pradinės dozės) arba placebo. 16-ąją savaitę pagal PGA skalę „švarias“ arba „beveik švarias“ plaštakas ir (arba) pėdas turėjo statistiškai reikšmingai daugiau pacientų, gydytų adalimumabu, palyginti su placebo vartojusiais pacientais (atitinkamai 30,6 % ir 4,3 % [$p = 0,014$]).

IV psoriazės tyrimu adalimumabo veiksmingumas ir saugumas buvo lyginamas su placebo tiriant 217 suaugusių pacientų, sergančių vidutinio sunkumo arba sunkia nagų psoriaze. Pacientai, gavę pradinę 80 mg adalimumabo dozę, paskui 26 savaites vartojo 40 mg kas antrą savaitę (pradedant praėjus vienai savaičiai po pradinės dozės) arba placebo ir toliau 26 savaites vykdyta atviroji gydymo adalimumabu fazė. Nagų psoriazė vertinta pagal modifikuotąjį nagų psoriazės sunkumo indeksą (angl. *Modified Nail Psoriasis Severity Index*, mNAPSI), gydytojo bendrąjį pirštų nagų psoriazės vertinimą (angl. *Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis*, PGA-F) ir nagų psoriazės sunkumo indeksą (angl. *Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI) (žr. 18 lentelę). Nagų psoriazės gydymas adalimumabu buvo naudingas pacientams, kuriems buvo pažeisti skirtingo dydžio odos plotai ($KPP \geq 10\%$ (60 % pacientų), $KPP < 10\%$ ir $\geq 5\%$ (40 % pacientų)).

18 lentelė. IV psoriazės tyrimo veiksmingumo rezultatai 16-ąją, 26-ąją ir 52-ąją savaitėmis

Vertinamoji baigtis	16-oji savaitė Kontroliuojama placebo		26-oji savaitė Kontroliuojama placebo		52-oji savaitė Atviroji fazė
	Placebas N = 108	Adalimumab as 40 mg kas antrą savaitę N = 109	Placebas N = 108	Adalimumab as 40 mg kas antrą savaitę N = 109	Adalimumabas 40 mg kas antrą savaitę N = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F švaru/ minimaliai pažeista ir pagerėjimas ≥ 2 laipsniais (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Bendrojo pirštų nagų NAPSI pokytis procentais (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a $p < 0,001$; adalimumabą lyginant su placebo

Adalimumabu gydytiems pacientams 26-ąją savaitę nustatytas statistiškai reikšmingas DLQI pagerėjimas, palyginti su placebo.

Supūliavęs hidradenitas

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas vertinti atsitiktinės atrankos, dvigubai koduotais, placebo kontroliuojamais tyrimais ir atvirajame tyrimo pratęsimu su suaugusiais pacientais, sergančiais vidutinio sunkumo arba sunkiu supūliavusiu hidradenitu (hidradenitis suppurativa), kurie netoleravo bent 3 mėnesių bandomojo gydymo sisteminiais antibiotikais, turėjo jam kontraindikacijų arba nepakankamai į jį reagavo. HS-I ir HS-II tyrime dalyvavę pacientai sirgo II arba III stadijos liga pagal Hurley, esant bent 3 abscesams arba uždegiminiams mazgeliams.

HS-I tyrimu (PIONEER I) vertinti 307 pacientai, gydyti 2 laikotarpiais. A laikotarpiu pacientams skirtas placebo arba pradinė 160 mg adalimumabo dozė 0-inę savaitę, 80 mg 2-ąją savaitę ir 40 mg kiekvieną savaitę, pradedant nuo 4-osios iki 11-osios savaitės. Tyrimo metu neleista kartu vartoti antibiotikų. Po 12 gydymo savaičių pacientai, A laikotarpiu gydyti adalimumabu, B laikotarpiu atsitiktinių imčių būdu paskirti į 1 iš 3 gydymo grupių: 40 mg adalimumabo kiekvieną savaitę, 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę arba placebo nuo 12-osios iki 35-osios savaitės). Pacientams, A laikotarpiu atsitiktinių imčių būdu paskirtiems vartoti placebo, B laikotarpiu skirta 40 mg adalimumabo kiekvieną savaitę.

HS-II tyrimu (PIONEER II) vertinti 326 pacientai, gydyti 2 laikotarpiais. A laikotarpiu pacientams skirtas placebo arba pradinė 160 mg adalimumabo dozė 0-inę savaitę, 80 mg 2-ąją savaitę ir 40 mg kiekvieną savaitę, pradedant nuo 4-osios iki 11-osios savaitės. 19,3 % pacientų tyrimo metu toliau vartojo pradžioje pradėtą gydymą geriamaisiais antibiotikais. Po 12 gydymo savaičių pacientai, A laikotarpiu gydyti adalimumabu, B laikotarpiu pakartotinai atsitiktinių imčių būdu paskirti į 1 iš 3 gydymo grupių: 40 mg adalimumabo kiekvieną savaitę, 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę arba placebo nuo 12-osios iki 35-osios savaitės). Pacientams, A laikotarpiu atsitiktinių imčių būdu paskirtiems vartoti placebo, B laikotarpiu skirtas placebo.

HS-I ir HS-II tyrimuose dalyvavę pacientai galėjo būti įtraukti į atvirąjį tęstinį tyrimą, kuriame 40 mg adalimumabo vartota kiekvieną savaitę. Vidutinė ekspozicija visoje adalimumabo populiacijoje buvo 762 paros. Visuose 3 tyrimuose pacientai kasdien naudojo vietinį antiseptinį ploviklį.

Klinikinis atsakas

Uždegiminių pažeidimų sumažėjimas ir abscesų pablogėjimo bei nutekamųjų fistulių susidarymo prevencija vertinti pagal supūliavusio hidradenito klinikinio atsako skalę (angl. *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*, HiSCR – skaičiuojamas bendrojo abscesų ir uždegiminių mazgelių skaičiaus sumažėjimas bent 50 % nedidėjant abscesų skaičiui ir nedidėjant nutekamųjų fistulių skaičiui, palyginti su pradiniu įvertinimu). Su HS susijusio odos skausmo mažėjimas vertintas pagal skaitinę vertinimo skalę pacientams, kurie buvo įtraukti į tyrimą su 3 ar daugiau balų pradiniu įvertinimu pagal 11 balų skalę.

12-ąją savaitę reikšmingai didesnė pacientų, gydytų adalimumabu, dalis pasiekė HiSCR, palyginti su placebo grupe. 12-ąją savaitę reikšmingai didesnei daliai pacientų, dalyvavusių HS-II tyrime, kliniškai reikšmingai susilpnėjo su HS susijęs odos skausmas (žr. 19 lentelę). Pradiniu 12 savaičių laikotarpiu, adalimumabu gydytiems pacientams kilo reikšmingai mažesnė ligos staigaus paūmėjimo rizika.

19 lentelė. Veiksmingumo rezultatai 12 savaitę; HS-I ir HS-II tyrimai

	HS-I tyrimas		HS-II tyrimas	
	Placebas	40 mg adalimumabo kiekvieną savaitę	Placebas	40 mg adalimumabo kiekvieną savaitę
Supūliavusio hidradenito klinikinis atsakas (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %)*	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %)**
Odos skausmo sumažėjimas ≥ 30 % ^b	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %)**

* $P < 0,05$; ** $P < 0,001$; adalimumabą palyginus su placebo

^a Iš visų atsitiktinių imčių būdu atrinktų pacientų.

^b Tarp pacientų, kurie su HS susijusį odos skausmą pradinio vertinimo metu nurodė kaip ≥ 3 pagal skaitinę vertinimo nuo 0 iki 10 punktų skalę, kai 0 = odos neskauda, 10 = didžiausias įsivaizduojamas skausmas.

Gydymas 40 mg adalimumabo kiekvieną savaitę reikšmingai sumažino abscesų ir nutekamųjų fistulių pablogėjimo riziką. HS-I ir HS-II tyrimų metu per pirmąsias 12 savaitių beveik dvigubai daugiau pacientų placebo grupėje, palyginti su adalimumabo grupe, pablogėjo abscesų (atitinkamai 23,0 % plg. su 11,4 %) ir nutekamųjų fistulių (atitinkamai 30,0 %, plg. su 13,9 %) būklė.

12-ąją savaitę adalimumabu gydytiems pacientams, palyginti su gavusiais placebo, labiau pagerėjo su odos sveikata susijusi gyvenimo kokybė, įvertinta pagal Dermatologinį gyvenimo kokybės indeksą (angl. *Dermatology Life Quality Index*, DLQI [HS-I ir HS-II tyrimai]); pacientų bendrasis pasitenkinimas gydymu vaistais, vertintas pagal Pasitenkinimo gydymu (medikamentiniu) klausimyną (angl. *Treatment Satisfaction Questionnaire - Medication*, TSQM [HS-I ir HS-II tyrimai]) ir fizinę sveikata, vertinta pagal SF-36 fizinės būklės komponento sumos skalę (HS-I tyrimas), palyginti su pradiniu vertinimu.

Iš pacientų, kuriems 12-ąją savaitę nustatytas bent dalinis atsakas į gydymą 40 mg adalimumabu kiekvieną savaitę, HiSCR vertinimas 36-ąją savaitę buvo aukštesnis pacientams, tęsusiems gydymą adalimumabu kiekvieną savaitę, palyginti su pacientais, kuriems preparato dozavimo dažnis sumažintas iki vartojimo kas antrą savaitę arba kuriems gydymas nutrauktas (žr. 20 lentelę).

20 lentelė. Pacientų^a, pasiekusių HiSCR^b, skaičius 24-ąją ir 36-ąją savaitėmis po jų perskirstymo 12 savaitę, iki tol gavus gydymą adalimumabu kas savaitę

	Placebas (nutrauktas gydymas) N = 73	Adalimumabas, 40 mg, kas antrą savaitę N = 70	Adalimumabas, 40 mg, kiekvieną savaitę N = 70
24-oji savaitė	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
36-oji savaitė	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

^a Pacientai, kuriems po 12 gydymo savaitių nustatytas bent dalinis atsakas į gydymą 40 mg adalimumabu kiekvieną savaitę.

^b Pacientams, kurie atitiko protokole nurodytus kriterijus vertinant atsako praradimą arba būklės pagerėjimo nebuvimą, nurodyta tyrimo nebetęsti ir jie vertinti kaip pacientai, neregavę į gydymą.

Iš pacientų, kuriems po 12 savaitių nustatytas bent dalinis atsakas ir kurie tęsė gydymą adalimumabu kiekvieną savaitę, HiSCR rodiklis 48-ąją savaitę buvo 68,3 %, o 96-ąją savaitę – 65,1 %. Ilgesnio, 96 savaitės trukusio, gydymo 40 mg adalimumabo kiekvieną savaitę metu naujų saugumo duomenų nenustatyta.

Iš pacientų, kuriems HS-I ir HS-II tyrimuose gydymas adalimumabu nutrauktas 12-ąją savaitę, HiSCR vertinimas 12 savaitę po to, kai vėl pradėtas gydymas adalimumabu 40 mg kiekvieną savaitę, grįžo į lygį, panašų į tą, kuris buvo stebimas prieš gydymo nutraukimą (56,0 %).

Krono liga

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas vertinti su daugiau kaip 1 500 pacientų, sergančių vidutinio sunkumo ar sunkia aktyvia Krono liga (Krono ligos aktyvumo indeksas [angl. *Crohn's Disease Activity Index*, CDAI] ≥ 220 ir ≤ 450), dalyvavusių atsitiktinių imčių, dvigubai koduotuose, placebo kontroliuojamuose tyrimuose. Leista kartu vartoti pastovias aminosalicilatų, kortikosteroidų ir (arba) imunitetą moduluojančių preparatų dozes ir 80 % pacientų toliau vartojo bent vieną iš šių vaistų.

Klinikinės remisijos pasiekimas (kai CDAI < 150) vertintas dviem tyrimais: KL I tyrimu (CLASSIC I) ir KL II tyrimu (GAIN). KL I tyrime 299 TNF antagonistais anksčiau negydyti pacientai atsitiktinių imčių būdu suskirstyti į keturias gydymo grupes: placebo, skirto 0-inę savaitę ir 2-ąją savaitę; adalimumabo, 160 mg skirto 0-inę savaitę ir 80 mg – 2-ąją savaitę; 80 mg – 0-inę savaitę ir 40 mg – 2-ąją savaitę bei 40 mg – 0-inę savaitę ir 20 mg – 2-ąją savaitę. KL II tyrime 325 pacientai, kurie nustojo reaguoti į gydymą infliksimabu arba jo netoleravo, atsitiktinių imčių būdu suskirstyti į grupes, kuriose vartojo 160 mg adalimumabo 0-inę savaitę ir 80 mg – 2-ąją savaitę arba placebo 0-inę savaitę ir 2-ąją savaitę. Pacientai, iš pat pradžių nereagavę į gydymą, į tyrimą nebuvo įtraukti ir todėl toliau nevertinti.

Klinikinės remisijos išlaikymas vertintas KL III (CHARM) tyrimu. Atvirajame KL III tyrime 854 pacientai vartojo 80 mg 0-inę savaitę ir 40 mg 2-ąją savaitę. 4-ąją savaitę pacientai atsitiktinių imčių būdu suskirstyti į grupes, kuriose vartojo 40 mg kas antrą savaitę, 40 mg kas savaitę arba placebo visą 56 savaičių tyrimo laikotarpį. Pacientų, kuriems nustatytas klinikinis atsakas (CDAI sumažėjo ≥ 70), duomenys 4-ąją savaitę atskirti ir išanalizuoti atskirai nuo pacientų, kuriems 4-ąją savaitę nebuvo gautas klinikinis atsakas, duomenų. Palaipsniui mažinti kortikosteroidų dozę leista po 8-osios savaitės.

KL I ir KL II tyrimuose gautas remisijos pasiekimo ir gauto atsako dažnis pateiktas 21 lentelėje.

21 lentelė.

Klinikinės remisijos pasiekimas ir atsakas (pacientų dalis procentais)

	KL I tyrimas: infliksimabo anksčiau nevartoję pacientai			KL II tyrimas: infliksimabą anksčiau vartoję pacientai	
	Placebas N = 74	Adalimumabas 80/40 mg N = 75	Adalimumabas 160/80 mg N = 76	Placebas N = 166	Adalimumabas 160/80 mg N = 159
4-oji savaitė					
Klinikinė remisija	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinikinis atsakas (KA-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Visos p vertės gautos lyginant adalimumabo grupės duomenis su placebo grupės duomenimis

* p < 0,001

** p < 0,01

Iki 8-osios savaitės panašus remisijos dažnis stebėtas vartojant 160/80 mg ir 80/40 mg pradinę dozę, o nepageidaujami reiškiniai buvo dažnesni 160/80 mg grupėje.

KL III tyrimo 4-ąją savaitę 58 % (499 iš 854) pacientų nustatytas klinikinis atsakas ir jų duomenys vertinti pirminės analizės metu. 48 % iš tų, kuriems nustatytas klinikinis atsakas 4-ąją savaitę, anksčiau buvo vartoję kitų TNF antagonistų. Remisijos palaikymo ir atsako dažnis pateikti 22 lentelėje. Klinikinės remisijos rezultatai išliko santykinai pastovūs, nepriklausomai nuo to, ar anksčiau vartota TNF antagonistų.

56-ąją savaitę su liga susijusių hospitalizacijų ir chirurginių intervencijų skaičius statistiškai reikšmingai mažesnis buvo adalimumabo grupėje, palyginti su placebo grupe.

22 lentelė. Klinikinės remisijos ir atsako palaikymas (Pacientų dalis procentais)

	Placebas	40 mg adalimumabo kas antrą savaitę	40 mg adalimumabo kiekvieną savaitę
26-oji savaitė	N = 170	N = 172	N = 157
Klinikinė remisija	17 %	40 %*	47 %*
Klinikinis atsakas (KA-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pacientai, kuriems remisija nevaržojant steroidų išliko ≥ 90 parų ^a	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
56-oji savaitė	N = 170	N = 172	N = 157
Klinikinė remisija	12 %	36 %*	41 %*
Klinikinis atsakas (KA-100)	17 %	41 %*	48 %*
Pacientai, kuriems remisija nevaržojant steroidų išliko ≥ 90 parų ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* $p < 0,001$; lyginant adalimumabo grupės duomenis su placebo grupės duomenimis

** $p < 0,02$; lyginant adalimumabo grupės duomenis su placebo grupės duomenimis

^a Vartoję kortikosteroidus tyrimo pradžioje

Iš pacientų, kuriems nenustatyta atsako 4-ąją savaitę, 43 % palaikomajam gydymui adalimumabą vartojančių pacientų atsakas pasireiškė iki 12-osios savaitės, palyginti su 30 % palaikomajam gydymui placebo vartojusių pacientų. Šie rezultatai rodo, kad kai kuriems pacientams, kuriems atsako nenustatyta iki 4-osios savaitės, gali būti naudinga tęsti palaikomąjį gydymą iki 12-osios savaitės. Gydymą tęsiant ilgiau kaip 12 savaičių, atsako dažnis reikšmingai didesnis nebuvo (žr. 4.2 skyrių).

117 iš 276 pacientų, dalyvavusių KL I tyrime, ir 272 iš 777 pacientų, dalyvavusių KL II ir III tyrimuose, bent 3 metus stebėti atvirojo gydymo adalimumabu metu. Atitinkamai 88 ir 189 pacientams išliko klinikinė remisija. Klinikinis atsakas (KA-100) išliko atitinkamai 102 ir 233 pacientams.

Gyvenimo kokybė

KL I ir KL II tyrimų metu 4-ąją savaitę statistiškai reikšmingai pagerėjo ligai specifinio uždegiminės žarnyno ligos klausimyno (angl. *Inflammatory bowel disease questionnaire*, IBDQ) bendrasis balas atsitiktinių imčių būdu paskirtų gauti 80/40 mg ir 160/80 mg adalimumabo vartojusių pacientų grupėje, palyginti su placebo grupe, taip pat toks pagerėjimas nustatytas adalimumabą vartojusių grupėje 26-ąją ir 56-ąją KL III tyrimo savaites, palyginti su placebo grupe.

Opinis kolitas

Adalimumabo kartotinių dozių saugumas ir veiksmingumas vertinti su suaugusiais pacientais, sergančiais vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu opiniu kolitu (balų skaičius pagal *Mayo* skalę nuo 6 iki 12, o tarpinis endoskopijos balas – nuo 2 iki 3), dalyvavusiais atsitiktinių imčių, dvigubai koduotuose, placebo kontroliuojamuose tyrimuose.

UC-I tyrimo metu buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti 390 TNF-antagonistais ankščiau negydytų pacientų, ir jiems buvo paskirta vartoti arba placebo (0-inę savaitę ir 2-ąją savaitę) arba 160 mg adalimumabo, skirtą 0-inę savaitę, o paskui 80 mg 2-ąją savaitę, arba 80 mg adalimumabo 0-inę savaitę, o paskui 40 mg 2-ąją savaitę. Po 2-osios savaitės abiejų adalimumabą vartojusių grupių pacientams skirta vaisto po 40 mg kas antrą savaitę. Klinikinė remisija (apibūdinta kaip balų skaičius pagal *Mayo* skalę ≤ 2 ir nė vienas tarpinis balas nedidesnis už 1) įvertinta 8-ąją savaitę.

UC-II tyrimo metu 248 pacientams skirta 160 mg adalimumabo 0-inę savaitę, 80 mg – 2-ąją savaitę, o vėliau – 40 mg kas antrą savaitę; 246 pacientai vartojo placebo. Pagal klinikinius rezultatus vertintas remisijos pasiekimas 8-ąją savaitę ir remisijos išlaikymas 52-ąją savaitę

UC-I ir UC-II tyrimų metu pacientams, kuriems buvo paskirta 160/80 mg adalimumabo pradinė dozė, 8-ą savaitę klinikinė remisija buvo statistiškai žymiai didesnė (vertinant procentais), palyginti su remisija, kuri buvo pasiekta vartojant placebą: atitinkamai 18 % palyginti su 9 %, $p=0,031$, ir 17 % palyginti su 9 %, $p=0,019$). Tarp tų 21 iš 41 (51 %) adalimumabu gydytų pacientų, dalyvavusių UC-II tyrime, kuriems remisija buvo 8-tą savaitę, 52-ą savaitę taip pat buvo remisija.

Visos UC-II tyrimo populiacijos rezultatai pateikiami 23 lentelėje.

23 lentelė. Atsakas, remisija ir gleivinės gijimas UC-II tyrimo metu (pacientų skaičius procentais)

	Placebas	Adalimumabas, 40 mg, kas antrą savaitę
52-oji savaitė	N = 246	N = 248
Klinikinis atsakas	18 %	30 %*
Klinikinė remisija	9 %	17 %*
Gleivinės gijimas	15 %	25 %*
Remisija nutraukus steroidų vartojimą ≥90 parų ^a	6 %	13 %*
8-oji ir 52-oji savaitės	(N = 140)	(N = 150)
Ilgalaikis atsakas	12 %	24 %**
Ilgalaikė remisija	4 %	8 %*
Ilgalaikis gleivinės gijimas	11 %	19 %*

Klinikinės remisijos balas pagal Mayo skalę yra ≤2 be tarpinio balo >1;

Klinikinis atsakas yra ≥3 taškais ir ≥30 % balų sumažėjimas pagal Mayo skalę nuo pradinės vertės ir papildomai rektalinio kraujavimo balo (angl. *Rectal bleeding subscore*, RBS) sumažėjimas ≥1 arba absoliutus RBS lygis 0 ar 1;

* $p < 0,05$; adalimumabą vartojusios grupės duomenis lyginant su placebą vartojusios grupės duomenimis

** $p < 0,001$; adalimumabą vartojusios grupės duomenis lyginant su placebą vartojusios grupės duomenimis

^a iš tų, kurie pradinio vertinimo metu vartojo kortikosteroidus

Iš tų pacientų, kuriems klinikinis atsakas nustatytas 8-ąją savaitę, 47 % klinikinis atsakas išliko, 29 % pasiekė remisiją, 41 % užgijo gleivinė, o 20 % remisija išliko ≥90 parų nevartojant steroidų, vertinimą atliekant 52-ąją savaitę.

Apie 40 % UC-II tyrime dalyvavusių pacientų ankstesnis gydymas TNF antagonistu infliksimabu buvo nesėkmingas. Adalimumabo veiksmingumas šiems pacientams buvo mažesnis, palyginti su pacientais, anksčiau nevartojusiais TNF antagonistų. 3 % iš pacientų, kuriems ankstesnis gydymas TNF antagonistais buvo nesėkmingas, 52-ąją savaitę pasiekė remisiją vartodami placebą, o 10 % pacientų – vartodami adalimumabą.

UC-I ir UC-II tyrimuose dalyvavusieji pacientai galėjo rinktis, ar pereiti į atvirąjį ilgalaikį tęstinį tyrimą (UC-III). Po 3 metų gydymo adalimumabu 75 % (301 iš 402) toliau išliko klinikinė remisija pagal dalinį Mayo skalės balą.

Hospitalizacijos dažnis

Per 52 savaites UC-I ir UC-II tyrimuose stebėtas mažesnis hospitalizacijos dėl visų priežasčių ir hospitalizacijos dėl opinio kolito dažnis adalimumabą vartojančiųjų grupėje, palyginti su placebo grupe. Adalimumabo grupėje hospitalizacijos dėl visų priežasčių skaičius buvo 0,18 atvejo per pacientų metus, palyginus su 0,26 atvejo per pacientų metus placebo grupėje, o hospitalizacijos dėl su opiniu kolitu susijusių priežasčių skaičius buvo 0,12 atvejo per paciento metus, palyginus su 0,22 atvejo per pacientų metus.

Gyvenimo kokybė

UC-II tyrime su adalimumabu pagerėjo vertinimas pagal uždegiminių žarnų ligų klausimyną (angl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ).

Uveitas

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas suaugusiems pacientams, sergantiems neinfekciniu viduriniu uveitu, užpakaliniu uveitu ir panuveitu, neįskaitant pacientų, sergančių izoliuotu priekiniu uveitu, vertintas dviejų atsitiktinių imčių, dvigubai koduotų, placebo kontroliuojamų tyrimų (UV I ir II) metu. Pacientams skirtas placebo arba pradinė 80 mg adalimumabo dozė, po kurios vartota 40 mg kas antrą savaitę, tokį gydymą pradedant praėjus vienai savaitei po pradinės dozės. Kartu leista vartoti pastovias vieno nebiologinio imunosupresanto dozes.

UV I tyrimo metu vertinti 217 pacientų, sergančių aktyviu uveitu nepaisant gydymo kortikosteroidais (nuo 10 iki 60 mg per parą prednizono per burną). Visi pacientai tyrimo pradžioje gavo standartinę 2 savaitių 60 mg per parą prednizono dozę, o vėliau dozė mažinta pagal privalomą grafiką, pagal kurį kortikosteroidų vartojimas visai nutrauktas iki 15 savaitės.

UV II tyrimo metu vertinti 226 pacientai, sergantys neaktyviu uveitu, kuriems tyrimo pradžioje nuolat reikėjo vartoti kortikosteroidų (nuo 10 iki 60 mg per parą prednizono per burną) ligai kontroliuoti. Vėliau pacientai pagal privalomą grafiką mažino dozę ir iki 19-osios savaitės kortikosteroidų vartojimą visai nutraukė.

Pagrindinė vertinamoji abiejų tyrimų baigtis buvo laikas iki gydymo nesėkmės. Gydymo nesėkmė apibrėžta kaip daugiakomponentė pasekmė, susidedanti iš uždegiminių gyslainės ir tinklainės ir (arba) uždegiminių tinklainės kraujagyslių pažeidimų, priekinės kameros (PK) ląstelių laipsnio, stiklakūnio drumsčio (SD) laipsnio ir geriausio koreguoto regos aštrumo (GKRA).

UV I ir UV II tyrimus baigę pacientai laikyti tinkamais būti įtraukti į nekontroliuojamą ilgalaikį tęstinį tyrimą, kurio pradžioje numatyta trukmė buvo 78 savaitės. Pacientams buvo leista toliau vartoti tiriamąjį vaistinį preparatą po 78-osios savaitės, kol jie galėjo gauti adalimumabo.

Klinikinis atsakas

Abiejų tyrimų rezultatai parodė statistškai reikšmingą gydymo nesėkmės rizikos sumažėjimą pacientams, gydomiems adalimumabu, palyginti su pacientais, gaunančiais placebo (žr. 24 lentelę). Abu tyrimai parodė ankstyvą ir ilgalaikį adalimumabo poveikį, palyginti su placebo, vertinant gydymo nesėkmės dažnį (žr. 2 pav.).

24 lentelė. Laikas iki gydymo nesėkmės UV I ir UV II tyrimuose

Analizė Gydymas	N	Nesėkmė N (%)	Laiko iki nesėkmės mediana (mėnesiai)	RS ^a	PI 95 % RS ^a	P vertė ^b
Laikas iki gydymo nesėkmės 6-ąją savaitę arba po 6 savaitės UV I tyrime						
Pirminė analizė (ITT)						
Placebas	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumabas	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	<0,001
Laikas iki gydymo nesėkmės 2-ąją savaitę arba po 2 savaitės UV II tyrime						
Pirminė analizė (ITT)						
Placebas	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumabas	115	45 (39,1)	NA ^c	0,57	0,39; 0,84	0,004

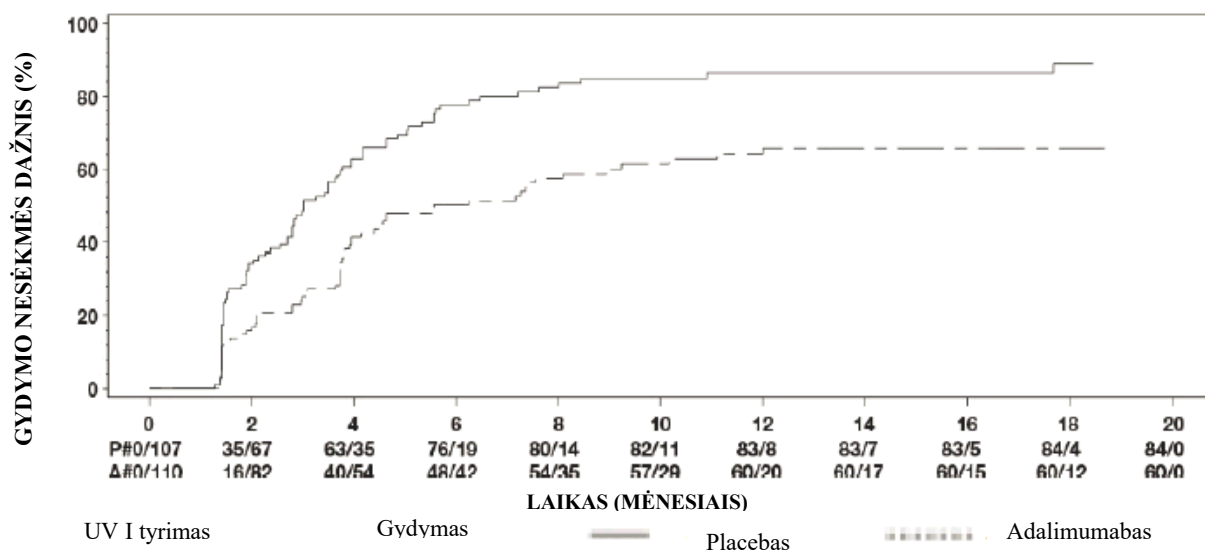
Pastaba. Gydymo nesėkmė 6-ąją savaitę arba po jos (UV I tyrimo metu) arba 2-ąją savaitę arba po jos (UV II tyrimo metu) įskaičiuota kaip įvykis. Dalyvavimo nutraukimas dėl priežasčių, kitų nei gydymo nesėkmė, vertintas dalyvavimo nutraukimo metu.

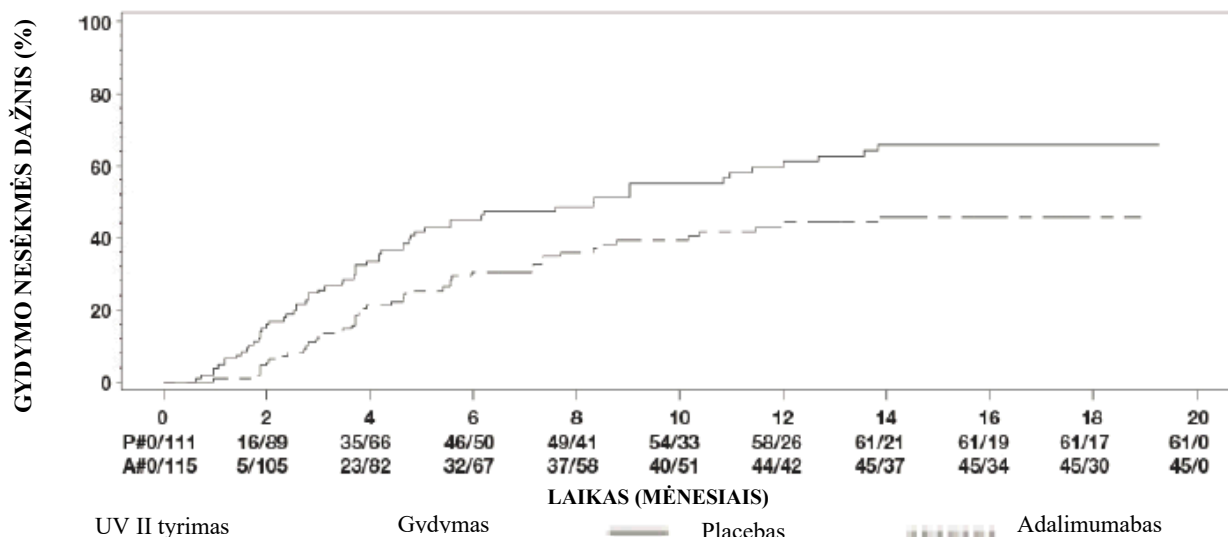
^a Rizikos santykis (RS) adalimumabą plg. su placebo, kai rizika proporcingai mažėja kaip faktorių imant gydymą.

^b Dvipusio P vertė pagal *log rank* testą.

^c NA = neapskaičiuojama. Mažiau nei pusei rizikos grupės tiriamųjų nustatytas įvykis.

2 pav. Kaplan-Mejer kreivės, apibendrinančios laiką iki gydymo nesėkmės 6-ąją savaitę arba vėliau (UV I tyrimo metu) arba 2-ąją savaitę arba vėliau (UV II tyrimo metu)





Pastaba. P# = placebo (reiškinių skaičius / riziką turinčių reiškinių skaičius); A# = adalimumabas (reiškinių skaičius / riziką turinčių reiškinių skaičius).

UV I tyrimo metu statistiškai reikšmingi skirtumai, rodantys adalimumabo pranašumą palyginti su placebo, stebėti vertinant kiekvieną gydymo nesėkmės komponentą. UV II tyrimo metu stebėti statistiškai reikšmingi tik regos aštrumo skirtumai, bet ir kitų komponentų skaitinės vertės rodė adalimumabo pranašumą.

60 iš 424 tiriamųjų, dalyvavusių ilgalaikiuose nekontroliuojamuose tęstiniuose tyrimuose UV I ir UV II, pripažinti netinkamais dalyvauti tyrime (pvz., dėl nukrypimų arba dėl antrinių diabetinės retinopatijos komplikacijų, dėl kataraktos operacijos ar vitrektomijos), todėl jie nebuvo įtraukti į pagrindinę veiksmingumo analizę. Iš 364 likusių pacientų, 269, kurių duomenis buvo galima vertinti (74 %), pasiekė 78-ąją atviros gydymo adalimumabu savaitę. Remiantis stebėjimo duomenimis, 216 (80,3 %) pacientų, kartu vartojančių $\leq 7,5$ mg steroidų dozę per parą, bei 178 (66,2 %) steroidų nevartojantiems pacientams, ligos apraiškų nebuvo (nebuvo aktyvių uždegiminių pažeidimų, PK ląstelių laipsnis $\leq 0,5+$, SD laipsnis $\leq 0,5+$). 88,6 % akių 78-ąją savaitę GKRA pagerėjo arba išliko toks pat (<5 raidžių pablogėjimas). Po 78-osios savaitės gauti duomenys bendrai atitiko šiuos rezultatus, tačiau įtrauktų tiriamųjų skaičius po šio laiko sumažėjo. Bendrai iš pacientų, kurie pasitraukė iš tyrimo, 18 % dalyvavimą tyrime nutraukė dėl nepageidaujamų reiškinių, o 8 % – dėl nepakankamo atsako į gydymą adalimumabu.

Gyvenimo kokybė

Abiejuose klinikiniuose tyrimuose pagal NEI VFQ-25 vertintos su regos funkcionavimu susijusios pasekmės, apie kurias pranešė pacientai. Adalimumabas skaitine verte buvo pranašesnis vertinant daugumą subskalių, pagal kurias UV I tyrimo metu nustatyti statistiškai reikšmingi bendro regėjimo, akių skausmo, artimojo regėjimo, psichikos sveikatos ir bendrojo įvertinimo vidutiniai skirtumai bei bendro regėjimo ir psichikos sveikatos vidutiniai skirtumai UV II tyrimo metu. Su regėjimu susijęs poveikis skaitine prasme nebuvo pranašesnis vartojant adalimumabą, palyginti su placebo, vertinant spalvinį regėjimą UV I tyrimo metu ir vertinant spalvinį regėjimą, periferinį ir artimąjį regėjimą UV II tyrimo metu.

Imunogeniškumas

Gydant adalimumabu gali išsivystyti antikūnų prieš adalimumabą. Antikūnų prieš adalimumabą susidarymas susijęs su padidėjusiu klirensu ir sumažėjusiu adalimumabo veiksmingumu. Akivaizdžios koreliacijos tarp antikūnų prieš adalimumabą buvimo ir nepageidaujamų reiškinių atsiradimo nėra.

Vaikų populiacija

Jaunatvinis idiopatinis artritas (JIA)

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas (JIpA)

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas vaikams, sergantiems aktyviu jaunatviniu poliartritu ar jaunatviniu idiopatininiu poliartritu, kuriam būdinga įvairių tipų pradžia (dažniausiai būna poliartritas su teigiamu arba neigiamu reumatoidiniu faktoriumi ir besitęsiantis oligoartritas), buvo įvertintas dviejuose klinikiniuose tyimuose (JIpA I ir JIpA II).

JIpA I

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo tirtas daugiacentrio atsitiktinių imčių dvigubai koduoto paralelinių grupių tyrimo metu, kuriame dalyvavo 171 vaikas (4–17 metų amžiaus), sergantis jaunatviniu idiopatininiu poliartritu. Atviros pradinės tyrimo fazės metu pacientai suskirstyti į dvi grupes: gydytus metotreksatu (MTX) ir negydytus MTX. Pacientai, kurie pateko į negydytų metotreksatu grupę, niekada nebuvo gavę metotreksato arba gydymą metotreksatu buvo nutraukę bent 2 savaites prieš pradedant gauti tiriamąjį vaistinį preparatą. Pacientai tęsė gydymą stabiliomis nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo (NVNU) dozėmis ir/ ar prednizonu ($\leq 0,2$ mg/kg/parą ar daugiausiai 10 mg/parą). Atviros pradinės tyrimo fazės metu visi pacientai gavo nuo 24 mg/m² iki maksimalios 40 mg adalimumabo dozės kas antrą savaitę 16 savaitių. Pacientų pasiskirstymas pagal amžių ir minimalią, vidutinę ir maksimalią gaunamą dozę atviros pradinės tyrimo fazės metu pateiktas 25 lentelėje.

25 lentelė. Pacientų pasiskirstymas pagal amžių ir atviros pradinės tyrimo fazės metu gaunamą adalimumabo dozę

Amžiaus grupė	Pacientų skaičius tyrimo pradžioje n (%)	Minimali, vidutinė ir maksimali dozė
4–7 metai	31 (18,1)	10, 20 ir 25 mg
8–12 metų	71 (41,5)	20, 25 ir 40 mg
13–17 metų	69 (40,4)	25, 40 ir 40 mg

Pacientai, kurie 16 savaitę pasiekė pediatriinio ACR 30 atsaką, galėjo būti atsitiktine tvarka atrinkti į dvigubai koduotą tyrimo fazę ir gauti arba nuo 24 mg/m² iki maksimalios 40 mg dozės adalimumabo, arba placebą kas antrą savaitę dar 32 savaites arba iki tol, kol liga paūmėja. Ligos paūmėjimo kriterijai apibrėžiami taip: ≥ 3 iš 6 pagrindinių pediatriinio ACR kriterijų pablogėjimas ≥ 30 %, lyginant su pradiniu įvertinimu, ≥ 2 aktyvūs sąnariai ir ne daugiau kaip 1 iš 6 kriterijų pagerėjimas > 30 %. Po 32 savaitių ar ligai paūmėjus, pacientai galėjo pereiti į atvirą tęstinę tyrimo fazę.

26 lentelė. Pediatriinio ACR 30 atsakas JIA tyrimo metu

Grupės	MTX		Be MTX	
Fazė				
Atvira pradinė fazė, 16 savaitių				
Ped ACR 30 atsakas (n / N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Veiksmingumo rezultatai				
Dvigubai koduota tyrimo fazė, 32 savaitės	Adalimumabas / MTX (N = 38)	Placebas / MTX (N = 37)	Adalimumabas (N = 30)	Placebas (N = 28)
Ligos paūmėjimas po 32 savaitių ^a (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) ^b	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) ^c

Grupės	MTX		Be MTX	
Fazė				
Medianinis laikas iki ligos paūmėjimo	>32 savaitės	20 savaitių	>32 savaitės	14 savaitių

^a Ped ACR 30/50/70 atsakas 48-ąją savaitę reikšmingai didesnis, lyginant su placebo grupe

^b $p = 0,015$

^c $p = 0,031$

Iš tų, kuriems buvo atsakas į gydymą 16-ą savaitę ($n = 144$), pediatriinio ACR 30/50/70/90 atsakas buvo išlaikytas iki šešerių metų trukmės atviros tęstinės tyrimo fazės metu tarp pacientų, kurie visą tyrimą gavo adalimumabą. Iš viso 19 pacientų, iš jų 11 iš pradinės 4–12 metų amžiaus grupės ir 8 iš pradinės 13–17 metų amžiaus grupės, buvo gydyti 6 metus arba ilgiau.

Pasiektas geresnis bendras atsakas ir mažesniai pacientų skaičiai atsirado antikūnų grupėje, kuri buvo gydoma adalimumabo ir MTX deriniu, lyginant su adalimumabo monoterapija. Atsižvelgiant į šiuos rezultatus, adalimumabą rekomenduojama skirti kartu su MTX, o monoterapiją skirti tiems pacientams, kuriems gydymas MTX netinka (žr. 4.2 skyrių).

JIpA II

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas atviro daugiacentrio tyrimo metu, kuriame dalyvavo 32 vaikai (2 – <4 metų amžiaus ar 4 metų ir vyresni, sveriantys <15 kg), sergantys vidutiniu ir sunkiu aktyviu JIA poliartritu. Pacientai buvo gydyti ne trumpiau nei 24 savaites, skiriant 24 mg/m² kūno paviršiaus ploto (KPP) vienkartinės poodinės adalimumabo injekcijos dozes kas antrą savaitę, neviršijant maksimalios 20 mg vienkartinės dozės. Tyrimo metu dauguma pacientų kartu taip pat vartojo MTX, o kortikosteroidų arba NVNU vartojo mažiau pacientų.

Remiantis duomenų stebėjimo metodu, 12 savaitę ir 24 savaitę, Ped ACR 30 atsakas atitinkamai buvo 93,5 % ir 90,0 %. Pacientų su Ped ACR 50/70/90 santykis 12-ąją savaitę ir 24-ąją savaitę atitinkamai buvo 90,3 % / 61,3 % / 38,7 % ir 83,3 % / 73,3 % / 36,7 %. Iš tų pacientų, kuriems pasiektas atsakas (Pediatriinis ACR 30) 24 savaitę ($n = 27$ iš 30 pacientų), Pediatriinis ACR 30 atsakas išliko ir atviros tęstinės tyrimo fazės metu iki 60 savaitių tiems pacientams, kurie visu šiuo laikotarpiu vartojo adalimumabą. Iš viso 20 pacientų buvo gydyti 60 savaitių arba ilgiau.

Su entezitu susijęs artritas

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo tiriami daugiacentriame atsitiktinės atrankos dvigubai koduotame tyrime, kuriame dalyvavo 46 vaikai (nuo 6 iki 17 metų amžiaus), sergantys vidutinio sunkumo su entezitu susijusiu artritu. Pacientai atsitiktiniu būdu 12 savaitių kas antrą savaitę gavo adalimumabo, skiriant jo 24 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozę (iki maksimalios 40 mg dozės), arba placebo. Po dvigubai koduoto laikotarpio sekė atviros tyrimo laikotarpis, kurio metu iki papildomų 192 savaitių pacientams buvo skiriamas adalimumabas po 24 mg/m² kūno paviršiaus ploto iki maksimalios 40 mg dozės kas antrą savaitę leidžiant po oda. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo procentinis pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 12-osios savaitės, nustatant, kiek iš aktyvių sąnarių buvo pažeista artrito (sąnariai patinę ne dėl deformacijos arba sąnariai, netekę judrumo, kartu su skausmu ir (arba) padidėjusiu jautrumu). Adalimumabą vartojusiems pacientams pagrindinės vertinamosios baigties procentinio sumažėjimo vidurkis buvo –62,6 % (procentinio pokyčio mediana –88,9 %), lyginant su –11,6 % rodikliu (procentinio pokyčio mediana –50,0 %) placebo vartojusiems pacientams. Aktyvių artrito pažeistų sąnarių skaičiaus sumažėjimas išliko per atvirąjį tyrimo laikotarpį iki 156-osios tyrimo savaitės 26 iš 31 (84 %) adalimumabą vartojusių pacientų, kurie toliau dalyvavo tyrime. Nors duomenys nebuvo statistiškai reikšmingi, daugumai pacientų buvo pastebėtas klinikinis antrinių vertinamųjų baigčių, tokių, kaip entezito pažeistų sričių, jautrių sąnarių skaičiaus, patinusių sąnarių skaičiaus, Pediatriinio ACR 50 atsako ir Pediatriinio ACR 70 atsako, pagerėjimas.

Plokštelinė psoriazė vaikams

Adalimumabo veiksmingumas buvo vertintas atsitiktinių imčių dvigubai koduotame kontroliuojamajame tyrime su 114 pacientų vaikų nuo 4 metų amžiaus, sergančių sunkia lėtine plokšteline psoriaze, apibrėžta pagal bendrąjį gydytojo vertinimą (angl. *Physicians global assessment*, PGA) ≥ 4 balais arba kai įtraukta $>20\%$ kūno paviršiaus ploto, arba įtraukta $>10\%$ kūno paviršiaus ploto su labai storais pakenkimais, arba psoriazės ploto ir sunkumo indeksas (PPSI) (angl. *Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 20 ar ≥ 10 , esant kliniškai reikšmingam veido, lytinių organų arba plaštakų / pėdų pakenkimui), kuriems liga buvo nepakankamai kontroliuojama vietiniu gydymu ir gydymu saulės spinduliais ar fototerapija.

Pacientai vartojo po 0,8 mg/kg kūno svorio adalimumabo dozę kas antrą savaitę (iki 40 mg), po 0,4 mg/kg kas antrą savaitę (iki 20 mg) arba metotreksatą 0,1–0,4 mg/kg kartą per savaitę (iki 25 mg). 16-ąją savaitę teigiamas veiksmingumo atsakas (pvz., pagal PPSI 75) nustatytas didesniai skaičiui atsitiktinai atrinktų pacientų, vartojusių 0,8 mg/kg adalimumabo, negu atsitiktinai atrinktų pacientų, vartojusių 0,4 mg/kg kas antrą savaitę ar gavusių MTX.

27 lentelė. 16-osios savaitės veiksmingumo rezultatai plokšteline psoriaze sergantiems vaikams

	MTX^a N = 37	0,8 mg/kg adalimumabo kas antrą savaitę N = 38
PPSI 75 ^b	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: švaru / minimalus pakenkimas ^c	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)

^a MTX = metotreksatas

^b P = 0,027; 0,8 mg/kg adalimumabo lyginant su MTX

^c P = 0,083; 0,8 mg/kg adalimumabo lyginant su MTX

Pacientams, kuriems nustatytas PPSI 75 ir PGA įvertinimas „švaru / minimalus pakenkimas“, buvo nutrauktas gydymas iki 36 savaičių ir jie buvo stebimi, ar liga tebėra kontroliuojama (t. y., ar PGA nepablogėjo bent 2 balais). Paskui pacientai buvo pakartotinai gydomi adalimumabu po 0,8 mg/kg kas antrą savaitę papildomai 16 savaičių ir šio pakartotinio gydymo metu stebėtas atsako dažnis buvo panašus, kaip ir ankstesnio dvigubai koduoto laikotarpio metu: PPSI 75 atsakas gautas 78,9 % (15 iš 19 tiriamųjų), ir PGA įvertinimas „švaru / minimalus pakenkimas“ nustatytas 52,6 % (10 iš 19 tiriamųjų).

Atvirajame tyrimo etape rodikliai PPSI 75 ir PGA „švaru / minimalus pakenkimas“ išliko papildomas 52 savaites, kurių metu nebuvo gauta naujų saugumo duomenų.

Supūliavęs hidradenitas paaugliams

Klinikinių adalimumabo tyrimų su pacientais paaugliais, sergančiais supūliavusiu hidradenitu, nėra. Adalimumabo veiksmingumas, skiriant jo paaugliams supūliavusiam hidradenitui gydyti, yra prognozuotas remiantis jo veiksmingumu ir ekspozicijos - atsako santykiu suaugusiems pacientams, kuriems yra supūliavęs hidradenitas, bei tikimybe, kad ligos eiga, patofiziologija ir vaistinio preparato poveikis iš esmės panašūs į suaugusių pacientų ligos eiga, patofiziologiją ir vaistinio preparato poveikį, esant tokiems patiems ekspozicijos lygiams. Rekomenduojamos adalimumabo dozės saugumas paaugliams, sergantiems supūliavusiu hidradenitu, yra paremtas adalimumabo saugumo profilio požymių persikryžaviu suaugusiems ir vaikams, skiriant vaistinio preparato panašiomis dozėmis ar dažniau (žr. 5.2 skyrių).

Krono liga vaikams

Adalimumabas buvo vertintas daugiacentriame atsitiktinių imčių dvigubai koduotame klinikiniame tyrime, skirtame įvertinti įsotinamojo ir palaikomojo gydymo veiksmingumą ir saugumą, nuo kūno masės priklausančiomis dozėmis (<40 kg arba ≥ 40 kg). Tyrime dalyvavo 192 vaikai, nuo 6 iki 17 metų

(imtinai) amžiaus, segantys vidutinio sunkumo ir sunkia Krono liga (KL), kuriems Krono ligos aktyvumo indeksas vaikams (angl. *Paediatric Crohn's Disease Activity Index*, PCDAI) >30. Atrinkti tiriamieji, kuriems įprastas Krono ligos gydymas buvo neveiksmingas (įskaitant kortikosteroidus ir / ar imunomodulatorius). Tiriamiesiems taip pat anksčiau galėjo nebūti atsako į infliksimabą arba jie galėjo jo netoleruoti.

Visi dalyvaujantys tyrime gavo atvirąjį įsotinamąjį gydymą nuo kūno masės priklausančiomis dozėmis: pacientai, sveriantys ≥ 40 kg: 160 mg 0-inę savaitę ir 80 mg 2-ąją savaitę, o pacientai, sveriantys <40 kg, atitinkamai 80 mg ir 40 mg.

4-ąją savaitę tiriamieji, priklausomai nuo jų esamos kūno masės, buvo atsitiktinai suskirstyti 1:1 į mažos dozės ir standartinės dozės palaikomojo gydymo grupes. Žr. 28 lentelę.

28 lentelė. Palaikomasis gydymas

Paciento svoris	Maža dozė	Standartinė dozė
<40 kg	10 mg kas antrą savaitę	20 mg kas antrą savaitę
≥ 40 kg	20 mg kas antrą savaitę	40 mg kas antrą savaitę

Veiksmingumo rezultatai

Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis – klinikinė remisija 26-ąją savaitę, apibūdinama kaip ≤ 10 PKLAI (PCDAI) balas.

Klinikinės remisijos ir klinikinio atsako (kai PKLAI sumažėjimas mažiausiai 15 balų lyginant su pradiniu) rezultatai pateikti 29 lentelėje. Gydymo kortikosteroidais arba imunomodulatoriais nutraukimo rodikliai pateikti 30 lentelėje.

29 lentelė. Krono ligos vaikams tyrimas – PKLAI (PCDAI) klinikinė remisija ir atsakas

	Standartinė dozė 40/20 mg kas antrą savaitę N = 93	Maža dozė 20/10 mg kas antrą savaitę N = 95	P reikšmė*
26 savaitė			
Klinikinė remisija	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinikinis atsakas	59,1 %	48,4 %	0,073
52 savaitė			
Klinikinė remisija	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinikinis atsakas	41,9 %	28,4 %	0,038

* p reikšmė lyginant standartinę dozę su maža doze.

30 lentelė. Krono ligos vaikams tyrimas – gydymo kortikosteroidais arba imunomodulatoriais nutraukimas ir fistulės remisija

	Standartinė dozė 40/20 mg kas antrą savaitę	Maža dozė 20/10 mg kas antrą savaitę	P reikšmė ¹
Gydymo kortikosteroidais nutraukimas	N = 33	N = 38	
26 savaitė	84,8 %	65,8 %	0,066
52 savaitė	69,7 %	60,5 %	0,420
Gydymo imunomodulatoriais nutraukimas²	N = 60	N = 57	
52 savaitė	30,0 %	29,8 %	0,983
Fistulės remisija³	N = 15	N = 21	

	Standartinė dozė 40/20 mg kas antrą savaitę	Maža dozė 20/10 mg kas antrą savaitę	P reikšmė¹
26 savaitė	46,7 %	38,1 %	0,608
52 savaitė	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ p reikšmė lyginant standartinę dozę su maža doze.

² gydymas imunosupresantais, tyrėjo nuožiūra, gali būti nutraukiamas ne anksčiau kaip 26 savaitę, jeigu pacientas atitinka klinikinio atsako kriterijus.

³ apibūdinamas visų fistulių, lyginant su pradine būkle, užsidarymu, nustatomu mažiausiai 2 kartus iš eilės.

Statistiškai reikšmingas kūno masės indekso padidėjimas ir augimo greitis (pagerėjimas), lyginant su pradiniais duomenimis, iki 26 ir 52 savaitės buvo stebimas abiejose gydymo grupėse.

Statistiškai ir klinikiu požiūriu reikšmingas gyvenimo kokybės pagerėjimas (įskaitant IMPACT III), lyginant su pradiniais duomenimis, taip pat buvo stebimas abiejose gydymo grupėse.

Šimtas pacientų (n = 100), dalyvavusių Krono ligos tyrime vaikams, toliau tęsė dalyvavimą atvirajame ilgalaikiame tęstiniame tyrime. Po 5 gydymo adalimumabu metų 74,0 % (37 iš 50) iš tyrime likusių 50 pacientų buvo klinikinėje remisijoje ir 92,0 % (46 iš 50) pacientų išlaikė klinikinį atsaką vertinant pagal PKLAI (PCDAI).

Opinis kolitas vaikams

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo vertinti daugiacentriame, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame klinikiname tyrime, kuriame dalyvavo 93 pacientai vaikai nuo 5 iki 17 metų, sergantys vidutinio sunkumo ir sunkiu opiniu kolitu (balų skaičius pagal Mayo skalę 6–12 ir tarpinis endoskopijos balas 2–3, patvirtinta centralizuotai endoskopija), kurių atsakas buvo nepakankamas arba kurie netoleravo įprasto gydymo. Maždaug 16 % tyrime dalyvavusių pacientų ankstesnis gydymas TNF antagonistu buvo neveiksmingas. Pacientams, kurie prieš įtraukimą į tyrimą vartojo kortikosteroidus, buvo leidžiama palaipsniui mažinti gydymą kortikosteroidais po 4-os savaitės.

Pradiniu tyrimo laikotarpiu 77 pacientams atsitiktine tvarka santykiu 3:2 buvo paskirtas dvigubai koduotas gydymas įsotinamąją 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) adalimumabo doze 0-ę ir 1-ą savaitėmis ir 1,2 mg/kg (ne didesne kaip 80 mg) doze 2-ą savaitę arba 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) įsotinamąja doze 0-ę savaitę, placebo 1-ą savaitę ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) doze 2-ą savaitę. Abi grupės 4-ą ir 6-ą savaitėmis vartojo 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg). Pakoregavus tyrimo planą, likę pradiniu laikotarpiu įtraukti 16 pacientų buvo atvirai gydomi 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) įsotinamąja adalimumabo doze 0-ę ir 1-ą savaitėmis ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) doze 2-ą savaitę.

8-ą savaitę 62 pacientai, kuriems pasireiškė klinikinis atsakas pagal dalinį Mayo skalės balą (PMS) (angl. *Partial Mayo Score*); apibrėžiama kaip PMS sumažėjimas ≥ 2 balais ir ≥ 30 % nuo pradinės vertės), buvo vienodai atsitiktine tvarka paskirstyti dvigubai koduotam palaikomajam gydymui 0,6 mg/kg (ne didesne kaip 40 mg) adalimumabo doze kas savaitę arba 0,6 mg/kg (ne didesne kaip 40 mg) palaikomąja doze kas antrą savaitę. Prieš pakeičiant tyrimo planą, 12 papildomų pacientų, kuriems buvo stebėtas klinikinis atsakas pagal PMS, buvo atsitiktine tvarka paskirti vartoti placebo, bet neįtraukti į patvirtinamąją veiksmingumo analizę.

Ligos paūmėjimas buvo apibrėžtas kaip PMS padidėjimas bent 3 balais (pacientams, kurių PMS 8-ą savaitę buvo 0–2 balų), bent 2 balais (pacientams, kurių PMS 8-ą savaitę buvo 3–4 balai) arba bent 1 balu (pacientams, kurių PMS 8-ą savaitę buvo 5–6 balai).

Pacientai, kurie atitiko ligos paūmėjimo kriterijus 12-ąją savaitę arba vėliau, buvo atsitiktine tvarka paskirti vartoti pakartotinę įsotinamąją 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) dozę arba 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg) ir paskui toliau atitinkamą palaikomąją dozę.

Veiksmingumo rezultatai

Tyrimo papildomos pagrindinės vertinamosios baigtys buvo klinikinė remisija pagal PMS (apibrėžiama kaip PMS ≤ 2 ir nėra atskiro subvieneto >1) 8-ą savaitę ir klinikinė remisija pagal FMS (visą Mayo skalės balą, angl. *Full Mayo Score*) (apibrėžiama kaip balas pagal Mayo skalę ≤ 2 be tarpinio balo >1) 52-ą savaitę pacientams, kurie pasiekė klinikinį atsaką pagal PMS 8-ą savaitę.

Klinikinės remisijos dažniai pagal PMS 8-ą savaitę pacientams kiekvienoje adalimumabo dvigubai koduotoje pradinėje grupėje pateikti 31 lentelėje.

31 lentelė. Klinikinė remisija pagal PMS 8-ąją savaitę

	Adalimumabas^a Ne daugiau kaip 160 mg 0-inę savaitę / placebas 1-ąją savaitę N = 30	Adalimumabas^{b, c} Ne daugiau kaip 160 mg 0-inę savaitę ir 1-ąją savaitę N = 47
Klinikinė remisija	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)

^a 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) adalimumabo 0-ę savaitę, placebas 1-ą savaitę ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) 2-ą savaitę

^b 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) adalimumabo 0-ę savaitę bei 1-ą savaitę ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) 2-ą savaitę

^c Neįskaičiuojant atviros įsotinamosios 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) adalimumabo dozės 0-ę savaitę bei 1-ą savaitę ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) 2-ą savaitę

1-a pastaba. Abi pradinės grupės 4-ą ir 6-ą savaitėmis vartojo 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg).

2-a pastaba. Pacientai, kuriems trūko duomenų 8-ą savaitę, buvo laikomi neatitinkančiais vertinamosios baigties.

52-ą savaitę klinikinė remisija pagal FMS 8-ą savaitę atsaką turėjusiems pacientams, klinikinis atsakas pagal FMS (apibrėžiamas kaip Mayo skalės balo sumažėjimas ≥ 3 balais ir ≥ 30 % nuo pradinės vertės) 8-ą savaitę atsaką turėjusiems pacientams, gleivinės gijimas (apibrėžiamas kaip Mayo endoskopijos subvienetas ≤ 1) 8-ą savaitę atsaką turėjusiems pacientams, klinikinė remisija pagal FMS 8-ą savaitę remisiją patyrusiems pacientams, ir dalis tiriamųjų su remisija be kortikosteroidų pagal FMS tarp 8-ą savaitę atsaką turėjusių pacientų buvo įvertinta pacientams, kurie vartojo adalimumabą dvigubai koduotomis, ne didesnėmis kaip 40 mg (0,6 mg/kg) kas antrą savaitę ir ne didesnėmis kaip 40 mg (0,6 mg/kg) kas savaitę palaikomosiomis dozėmis (32 lentelė).

32 lentelė. Veiksmingumo rezultatai 52-ą savaitę

	Adalimumabas^a Ne daugiau kaip 40 mg kas antrą savaitę N = 31	Adalimumabas^b Ne daugiau kaip 40 mg kiekvieną savaitę N = 31
Klinikinė remisija 8-ą savaitę PMS atsaką turėjusiems pacientams	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klinikinis atsakas 8-ą savaitę PMS atsaką turėjusiems pacientams	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Gleivinės gijimas 8-ą savaitę PMS atsaką turėjusiems pacientams	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Klinikinė remisija 8-ą savaitę PMS remisiją turėjusiems pacientams	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Remisija be kortikosteroidų 8-ą savaitę PMS atsaką turėjusiems pacientams ^c	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)

^a 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg) adalimumabo kas antrą savaitę

^b 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg) adalimumabo kiekvieną savaitę

^c Pacientams, kurie pradžioje vartojo kortikosteroidus

Pastaba. Pacientai, kuriems trūko duomenų 52-ą savaitę arba kurie buvo paskirti kartotiniam įsotinamajam ar palaikomajam gydymui, buvo laikomi kaip neturėję atsako 52-os savaitės vertinamosioms baigtims

Papildomos tiriamosios veiksmingumo vertinamosios baigtys apėmė klinikinį atsaką pagal vaikų opinio kolito aktyvumo indeksą (PUCAI, angl. *Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index*) (apibrėžiamą kaip PUCAI sumažėjimas ≥ 20 balų nuo pradinės vertės) ir klinikinę remisiją pagal PUCAI (apibūdinamą kaip PUCAI < 10) 8-ą ir 52-ą savaitėmis (33 lentelė).

33 lentelė. Tiriamųjų vertinamųjų baigčių rezultatai pagal PUCAI

	8-a savaitė	
	Adalimumabas ^a Ne daugiau kaip 160 mg 0-ę savaitę / placebo 1-ą savaitę N = 30	Adalimumabas ^{b, c} Ne daugiau kaip 160 mg 0-ę savaitę ir 1-ą savaitę N = 47
Klinikinė remisija pagal PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Klinikinis atsakas pagal PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	52-a savaitė	
	Adalimumabas ^d Ne daugiau kaip 40 mg kas antrą savaitę N = 31	Adalimumabas ^e Ne daugiau kaip 40 mg kiekvieną savaitę N = 31
Klinikinė remisija pagal PUCAI 8-ą savaitę PMS atsaką turėjusiems pacientams	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Klinikinis atsakas pagal PUCAI 8-ą savaitę PMS atsaką turėjusiems pacientams	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)

^a 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) adalimumabo 0-ę savaitę, placebo 1-ą savaitę ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) 2-ą savaitę

^b 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) adalimumabo 0-ę savaitę bei 1-ą savaitę ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) 2-ą savaitę

^c Neįskaičiuojant atviruoju būdu vartotos 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) įsotinosios adalimumabo dozės 0-ę savaitę bei 1-ą savaitę ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) 2-ą savaitę

^d 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg) adalimumabo kas antrą savaitę

^e 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg) adalimumabo kiekvieną savaitę

1-a pastaba. Abi pradinės grupės 4-ą ir 6-ą savaitėmis vartojo 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg)

2 pastaba. Pacientai, kuriems trūko duomenų 8-ą savaitę, buvo laikomi neatitinkančiais vertinamųjų baigčių

3 pastaba. Pacientai, kuriems trūko duomenų 52-ą savaitę arba kurie buvo paskirti kartotiniam įsotinamajam ar palaikomajam gydymui, buvo laikomi kaip neturėję atsako 52-os savaitės vertinamosioms baigtims.

Iš adalimumabu gydytų pacientų, kuriems pakartotinai buvo skirtas įsotinamasis gydymas palaikomoju laikotarpiu, 2 iš 6 (33 %) pasiekė klinikinį atsaką pagal FMS 52-ą savaitę.

Gyvenimo kokybė

Adalimumabu gydomose grupėse kliniškai reikšmingi pagerėjimai nuo pradinės būklės buvo stebimi pagal IMPACT III ir prižiūrinčiojo asmens darbo produktyvumo bei veiklos apribojimų (WPAI, angl. *Work Productivity and Activity Impairment*) klausimyno balus.

Kliniškai reikšmingai padidėjo (pagerėjo) augimo greitis, palyginti su pradiniais duomenimis, tiriamiesiems, gydytiems adalimumabu, grupėse, ir kliniškai reikšmingai padidėjo (pagerėjo) kūno masės indeksas, palyginti su pradiniais duomenimis tiriamiesiems, kurie vartojo didelę ne daugiau kaip 40 mg (0,6 mg/kg) palaikomąją dozę kiekvieną savaitę.

Vaikų uveitas

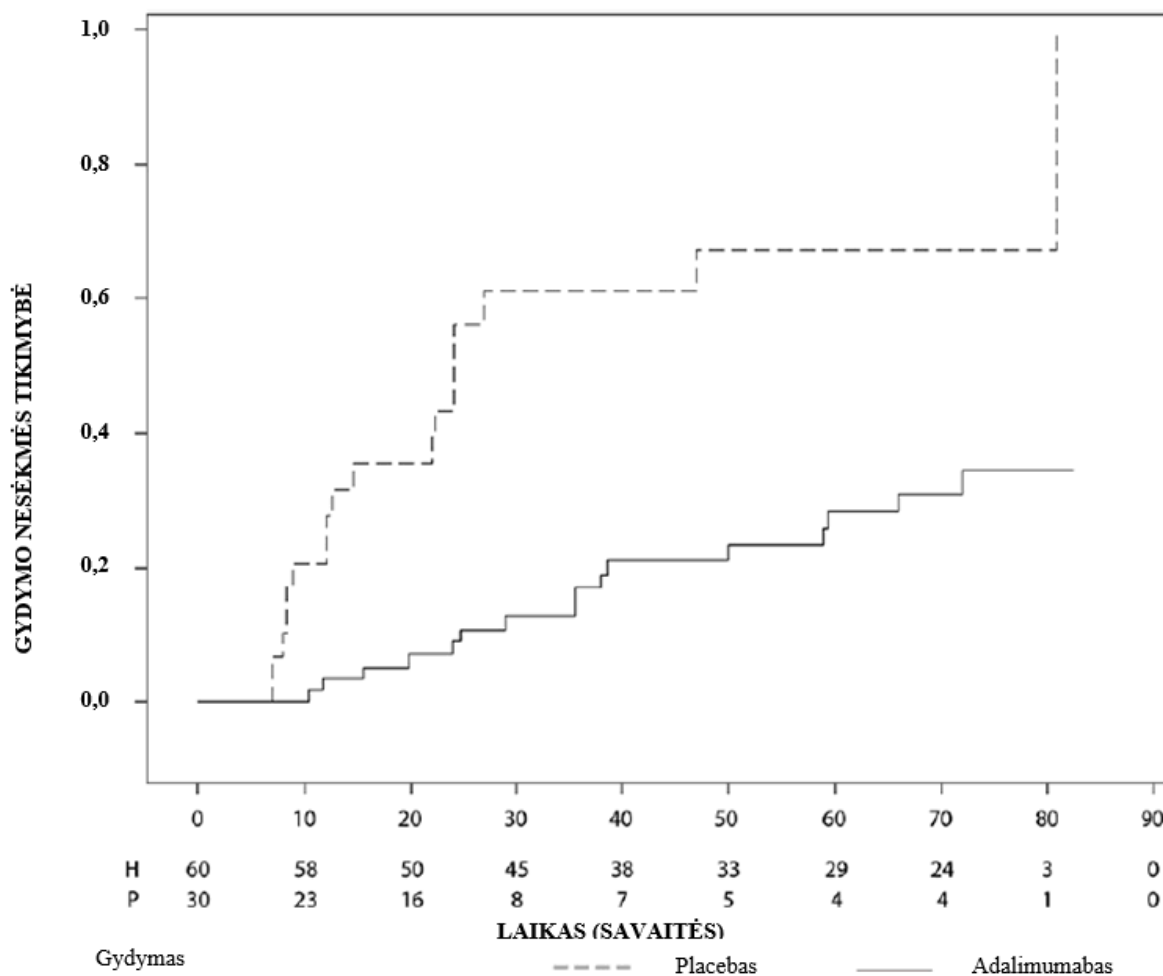
Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas atsitiktinių imčių dvigubai koduoto kontroliuojamo tyrimo su 90-čia vaikų nuo 2 iki <18 metų, kurie sirgo su aktyviu jaunatviniu idiopatinio artritu susijusiu neinfekciniu priekiniu uveitu ir kuriems bent 12 savaičių trukmės gydymas metotreksatu buvo neveiksmingas, metu. Pacientai gavo placebo arba 20 mg adalimumabo (jei svėrė <30 kg) arba 40 mg adalimumabo (jei svėrė ≥30 kg) kas antrą savaitę kartu su jiems skirta pradine metotreksato doze.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo laikas iki gydymo nesėkmės. Gydymo nesėkmę apibrėžiantys kriterijai buvo akies uždegimo pablogėjimas ar ilgalaikis negerėjimas, dalinis pagerėjimas su ilgalaikių kitų akių ligų išsivystymu arba kitų akių ligų pablogėjimas, neleistinų vaistinių preparatų vartojimas kartu ir ilgalaikis gydymo nutraukimas.

Klinikinis atsakas

Adalimumabas, lyginant su placebo, reikšmingai pailgino laiką iki gydymo nesėkmės (žr. 3 pav., $p < 0,0001$ iš *log rank* testo). Laiko mediana iki gydymo nesėkmės buvo 24,1 savaitės tiriamiesiems, gydytiems placebo, kai tuo tarpu laiko mediana iki gydymo nesėkmės tiriamiesiems, gydytiems adalimumabu, nustatyta nebuvo, nes mažiau nei pusė iš šių tiriamųjų patyrė gydymo nesėkmę. Adalimumabas reikšmingai sumažino gydymo nesėkmės riziką 75 %, lyginant su placebo, ką rodo rizikos santykis (angl. *hazard ratio*, $HR = 0,25$ [95 % PI: 0,12; 0,49]).

3 pav. Kaplan-Meier kreivės, apibendrinančios laiką iki gydymo nesėkmės vaikų uveito tyrime



Pastaba. P = placebo (riziką turinčių reiškinį skaičius); H = adalimumabas (riziką turinčių reiškinį skaičius).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija ir pasiskirstymas

Suleidus po oda vienkartinę 40 mg dozę, adalimumabo absorbcija ir pasiskirstymas vyksta lėtai, o didžiausia koncentracija serume susidaro praėjus maždaug 5 paroms po suvartojimo. Absoliučiojo adalimumabo biologinio įsisavinimo vidurkis, apskaičiuotas vertinant trijų tyrimų duomenis, po vienkartinės 40 mg dozės po oda siekė 64 %. Po vienkartinės 0,25–10 mg/kg dozės, suleistos į veną, koncentracija buvo proporcinga dozei. Po 0,5 mg/kg (~40 mg) dozės klirensas svyravo nuo 11 iki 15 ml/val., pasiskirstymo tūris (V_{ss}) svyravo nuo 5 iki 6 litrų, o vidutinis galutinės eliminacijos fazės pusperiodis siekė maždaug dvi savaites. Keliems reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams adalimumabo koncentracija sinoviniame skystyje sudarė 31–96 % koncentracijos serume.

Reumatoidiniu artritu (RA) sergantiems suaugusiems pacientams suleidus 40 mg adalimumabo po oda kas antrą savaitę, vidutinė pastovi koncentracija buvo atitinkamai maždaug 5 µg/ml (kai kartu nevartota metotreksato) ir 8–9 µg/ml (kai kartu vartota metotreksato). Adalimumabo pusiausvyros koncentracijos tūris serume (esant pusiausvyrinei apykaitai) didėjo maždaug proporcingai dozei, kai leistos 20 mg, 40 mg ir 80 mg dozės po oda kas antrą savaitę ir kiekvieną savaitę.

Nuo 4 iki 17 metų amžiaus pacientams, sergantiems jaunatviniu idiopatinio poliartritu (JIA), skyrus 24 mg/m² (maksimali dozė 40 mg) po oda kas antrą savaitę, vidutinė pusiausvyrinė mažiausia adalimumabo koncentracija serume (vertės matuotos nuo 20 iki 48 savaitės) siekė 5,6 (±5,6) µg/ml (102 % CV), kai adalimumabo vartota be metotreksato, ir 10,9 (±5,2) µg/ml (47,7 % CV), kai kartu vartota metotreksato.

JIA sergantiems nuo 2 iki <4 metų amžiaus arba 4 metų amžiaus ir vyresniems vaikams, sveriantiems <15 kg ir gydytiems 24 mg/m² adalimumabo, vidutinė mažiausia adalimumabo koncentracija serume esant pusiausvyrinei apykaitai, buvo 6,0 ±6,1 µg/ml (101 % CV), skiriant adalimumabą be metotreksato, ir 7,9 ±5,6 µg/ml (71,2 % CV), skiriant kartu su metotreksatu.

Nuo 6 iki 17 metų amžiaus pacientams, sergantiems su entezitu susijusiu artritu, skyrus preparato po 24 mg/m² (maksimali dozė 40 mg) po oda kas antrą savaitę, vidutinė mažiausia adalimumabo koncentracija serume esant pusiausvyrinei apykaitai (vertės matuotos 24-ąją savaitę) siekė 8,8 ±6,6 µg/ml, kai adalimumabo vartota be metotreksato, ir 11,8 ±4,3 µg/ml, kai kartu vartota metotreksato.

Ašiniu spondiloartritu be radiologinių požymių sergantiems suaugusiems suleidus 40 mg adalimumabo po oda kas antrą savaitę, vidutinė (±SD) mažiausia pusiausvyrinė adalimumabo koncentracija 68-ąją savaitę siekė maždaug 8,0 (±4,6) µg/ml.

Psoriaze sergantiems suaugusiems pacientams monoterapijai skiriant po 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę, vidutinė mažiausia pusiausvyrinė koncentracija buvo 5 µg/ml.

Pacientams vaikams, sergantiems lėtine plokšteline psoriaze, skyrus 0,8 mg/kg (maksimali dozė 40 mg) po oda kas antrą savaitę, nusistovėjus apykaitai vidutinė ±SD adalimumabo mažiausioji koncentracija buvo maždaug 7,4 ±5,8 µg/ml (79 % CV).

Supūliavusiu hidradenitu sergantiems suaugusiems pacientams, po 160 mg adalimumabo dozės 0-inę savaitę ir 80 mg 2-ąją savaitę, 2-ąją ir 4-ąją savaitėmis pasiekiamą mažiausia adalimumabo koncentracija serume būna maždaug 7–8 µg/ml. Vartojusiems 40 mg adalimumabo kiekvieną savaitę, 12–36 savaitėmis nustatyta vidutinė mažiausia pusiausvyrinė koncentracija siekė maždaug 8–10 µg/ml.

Adalimumabo ekspozicija paauglių, sergančių supūliavusiu hidradenitu, organizme prognozuota atliekant populiacijos farmakokinetinį modeliavimą ir imitavimą, remiantis farmakokinetikos rodmenų persikryžavimu vaikams, sergantiems kitomis ligomis (vaikų psoriaze, jaunatviniu idiopatinu artritu, vaikų Krono liga ir su entezitu susijusiu artritu). Rekomenduojamas dozavimo režimas paaugliams,

sergantiems supūliavusiu hidradenitu, yra 40 mg kas antrą savaitę. Kadangi kūno dydis gali paveikti adalimumabo ekspoziciją, paaugliams, kurių kūno masė didesnė, ir tiems, kurių atsakas į gydymą nepakankamas, gali būti naudinga vartoti suaugusiems rekomenduojamą 40 mg dozę kas savaitę.

Gydymo pradžios laikotarpiu, Krono liga sergantiems pacientams, vartojusiems įsotinamąją 80 mg adalimumabo dozę 0-inę savaitę, po kurios skirta 40 mg adalimumabo 2-ąją savaitę, nustatyta mažiausia adalimumabo koncentracija serume siekė maždaug 5,5 µg/ml. Gydymo pradžios laikotarpiu, po įsotinosios 160 mg adalimumabo dozės 0-inę savaitę ir 80 mg adalimumabo dozės 2-ąją savaitę, mažiausia adalimumabo koncentracija serume būna maždaug 12 µg/ml. Krono liga sergantiems pacientams, kurie vartojo palaikomąją 40 mg adalimumabo dozę kas antrą savaitę, vidutinė mažiausia koncentracija nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai buvo maždaug 7 µg/ml.

Vaikams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkia Krono liga (KL), atvirosios fazės tyrime skirta įsotinamoji adalimumabo dozė buvo 160/80 mg arba 80/40 mg 0-inę ir 2-ąją savaites, priklausomai nuo kūno masės, kai riba yra 40 kg. 4-ąją savaitę pacientai atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 suskirstyti į standartinės dozės (40/20 mg kas antrą savaitę) arba mažos dozės (20/10 mg kas antrą savaitę) palaikomojo gydymo grupes, atsižvelgiant į jų kūno masę. Vidutinė (±SD) adalimumabo koncentracija serume 4-ąją savaitę buvo 15,7 (±6,6) µg/ml pacientams, svėrusiems ≥40 kg (160/80 mg), ir 10,6 (±6,1) µg/ml pacientams, svėrusiems <40 kg (80/40 mg).

Pacientams, kurie tęsė atsitiktinių imčių būdu skirtą gydymą, vidutinė (±SD) adalimumabo koncentracija 52-ąją savaitę buvo 9,5 (±5,6) µg/ml standartinės dozės grupėje ir 3,5 (±2,2) µg/ml mažos dozės grupėje. Vidutinė koncentracija buvo palaikoma pacientams, kurie tęsė gydymą adalimumabu kas antrą savaitę 52 savaites. Pacientų, kuriems dozė padidinta iš vartojimo kas antrą savaitę iki vartojimo kiekvieną savaitę, vidutinė (±SD) adalimumabo koncentracija serume 52-ąją savaitę buvo 15,3 (±11,4) µg/ml (40/20 mg, kiekvieną savaitę) ir 6,7 (±3,5) µg/ml (20/10 mg, kiekvieną savaitę).

Opiniu kolitu sergantiems pacientams įsotinamoji dozė yra 160 mg adalimumabo 0-inę savaitę, po kurios skirta 80 mg adalimumabo 2-ąją savaitę. Tokiu būdu pradiniu gydymo laikotarpiu mažiausia adalimumabo koncentracija serume būna maždaug 12 µg/ml. Opiniu kolitu sergantiems pacientams, kurie vartojo palaikomąją 40 mg adalimumabo dozę kas antrą savaitę, vidutinė pusiausvyrinė koncentracija siekė maždaug 8 µg/ml.

Pacientams vaikams, sergantiems opiniu kolitu, po oda skyrus pagal kūno masę pritaikytą 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg) dozę kas antrą savaitę, nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai vidutinė adalimumabo mažiausioji koncentracija serume 52-ąją savaitę buvo maždaug 5,01 (±3,28) µg/ml. Pacientams, kuriems skirta 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg) dozė kiekvieną savaitę, nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai vidutinė adalimumabo mažiausioji koncentracija serume (±SD) 52-ąją savaitę buvo maždaug 15,7 (±5,60) µg/ml.

Uveitu sergantiems suaugusiems pacientams skiriant įsotinamąją 80 mg adalimumabo dozę 0-inę savaitę, po kurios pradėdant 1-ąją savaitę kas antrą savaitę vartota 40 mg adalimumabo dozė, pasiekta maždaug 8–10 µg/ml vidutinė pusiausvyrinė koncentracija.

Adalimumabo ekspozicija uveitu sergančių vaikų organizme prognozuota naudojant populiacijos farmakokinetinį modeliavimą ir imitavimą, remiantis kryžminiais farmakokinetikos rodmenimis vaikams, sergantiems kitomis ligomis (vaikų psoriaze, jaunatviniu idiopatinio artritu, Krono liga vaikams ir su entezitu susijusiu artritu). Klinikinių duomenų apie įsotinosios dozės skyrimą <6 metų amžiaus vaikams nėra. Atsižvelgiant į prognozuojamą ekspoziciją gali būti, kad neskiriant metotreksato, dėl įsotinosios dozės padidės sisteminė ekspozicija.

Populiacijos farmakokinetikos ir farmakokinetikos / farmakodinamikos modeliavimo ir imitavimo būdai numatė panašią adalimumabo ekspoziciją ir veiksmingumą pacientams, vartojantiems 80 mg kas antrą savaitę, ir pacientams, vartojantiems 40 mg kiekvieną savaitę (įskaitant suaugusius pacientus, sergančius RA, supūliavusiu hidradenitu, OK, KL arba Ps, paauglius, sergančius supūliavusiu hidradenitu ir ≥40 kg sveriančius vaikus, sergančius KL ir OK).

Ekspozicijos ir atsako santykis vaikų populiacijoje

Remiantis klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo jaunatviniu idiopatinio artritu (jaunatviniu idiopatinio poliartritu ir su entezitu susijusiu artritu) sergantys pacientai, duomenimis nustatytas ekspozicijos ir atsako santykis tarp preparato koncentracijos kraujo plazmoje ir Ped ACR 50 atsako. Adalimumabo koncentracija kraujo plazmoje, kuri sukelia pusę didžiausios Ped ACR 50 atsako tikimybės (EC50), buvo 3 µg/ml (95 % PI: 1–6 µg/ml).

Ekspozicijos ir atsako santykis tarp adalimumabo koncentracijos ir veiksmingumo pacientams vaikams, sergantiems sunkia lėtine plokšteline psoriaze, atitinkamai nustatyti pagal PPSI 75 ir PGA kriterijus, kai oda buvo atitinkamai švari arba minimaliai pažeista. Odos švarumas arba minimalus jos pažeidimas pagal PPSI 75 ir PGA didėjo, didinant adalimumabo koncentracijas, abiem atvejais su panašiu EC50, kuris siekė maždaug 4,5 µg/ml (95 % PI atitinkamai 0,4–47,6 ir 1,9–10,5).

Eliminacija

Populiacijos farmakokinetikos analizė, atlikta su 1 300 RA sergančių pacientų duomenimis, parodė, kad didėjant kūno svoriui adalimumabo klirensas turi tendenciją didėti. Atsižvelgus į kūno svorio skirtumus, nustatyta, kad lytis ir amžius įtakos adalimumabo klirensui turi mažai. Laisvojo adalimumabo (nesusijungusio su antikūnais prieš adalimumabą, AAA) koncentracija serume buvo mažesnė pacientams, kuriems rasta AAA.

Kepenų arba inkstų funkcijos sutrikimas

Adalimumabo tyrimų su pacientams, kurių sutrikusi kepenų arba inkstų funkcija, neatlikta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikiniai duomenys, gauti vienkartinės dozės toksiškumo, kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo tyrimų metu, ypatingo pavojaus žmogui nerodo.

Toksiškumo embriono ir vaisiaus vystymuisi / perinataliniam vystymuisi tyrimai, atlikti su *cynomolgus* beždžionėmis, kurioms duota 0 mg/kg, 30 mg/kg ir 100 mg/kg (po 9–17 beždžionių grupėje), žalingo adalimumabo poveikio vaisiui neparodė. Kancerogeniškumo tyrimų ir standartinių vaisingumo bei postnatalinio toksiškumo įvertinimo tyrimų su adalimumabu neatlikta, nes nebuvo tinkamų modelių antikūnams, kuriems būdingas ribotas kryžminis reaktyvumas su graužikų TNF, ir dėl neutralizuojančių antikūnų graužikų organizme atsiradimo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

L-histidinas
L-histidino hidrochloridas monohidratas
Sacharozė
Dinatrio edetatas dihidratas
L-metioninas
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Užpildytą švirkštą arba užpildytą švirkštiklį laikyti jo išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vieną Amsparity užpildytą švirkštą arba užpildytą švirkštiklį galima laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 30 parų. Švirkštas arba švirkštiklis turi būti apsaugoti nuo šviesos ir juos reikia išmesti, jeigu jie nebuvo panaudoti per 30 parų.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Amsparity 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Amsparity 40 mg injekcinis tirpalas vienkartiniam užpildytame švirkšte (I tipo stiklo) su stūmoklio kamščiu (iš chlorobutilo gumos) ir adata su adatos gaubtu (iš termoplastinio elastomero).

Pakuotėje yra:

- 1 užpildytas švirkštas (su 0,8 ml sterilaus tirpalo) su 2 alkoholiu suvilgytais tamponais; kiekvienas užpildytas švirkštas supakuotas į lizdinę plokštelę.
- 2 užpildyti švirkštai (su 0,8 ml sterilaus tirpalo kiekviename) su 2 alkoholiu suvilgytais tamponais; kiekvienas užpildytas švirkštas supakuotas į lizdinę plokštelę.
- 4 užpildyti švirkštai (su 0,8 ml sterilaus tirpalo kiekviename) su 4 alkoholiu suvilgytais tamponais; kiekvienas užpildytas švirkštas supakuotas į lizdinę plokštelę.
- 6 užpildyti švirkštai (su 0,8 ml sterilaus tirpalo kiekviename) su 6 alkoholiu suvilgytais tamponais; kiekvienas užpildytas švirkštas supakuotas į lizdinę plokštelę.

Amsparity 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

Amsparity 40 mg injekcinis tirpalas vienkartiniam pacientams naudoti skirtame užpildytame švirkštiklyje su užpildytu švirkštu. Švirkštiklyje esantis švirkštas pagamintas iš 1 tipo stiklo, su stūmoklio kamščiu (iš chlorobutilo gumos) ir adata su adatos apsauginiu gaubtu (iš termoplastinio elastomero).

Pakuotėje yra:

- 1 užpildytas švirkštiklis (su 0,8 ml sterilaus tirpalo) su 2 alkoholiu suvilgytais tamponais.
- 2 užpildyti švirkštikliai (su 0,8 ml sterilaus tirpalo kiekviename) su 2 alkoholiu suvilgytais tamponais.
- 4 užpildyti švirkštikliai (su 0,8 ml sterilaus tirpalo kiekviename) su 4 alkoholiu suvilgytais tamponais.
- 6 užpildyti švirkštikliai (su 0,8 ml sterilaus tirpalo kiekviename) su 6 alkoholiu suvilgytais tamponais.

Gali būti tiekiamos ne visų formų arba dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

Amsparity 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

EU/1/19/1415/003
EU/1/19/1415/004
EU/1/19/1415/005
EU/1/19/1415/006

Amsparity 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

EU/1/19/1415/007
EU/1/19/1415/008
EU/1/19/1415/009
EU/1/19/1415/010

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2020 m. vasario 13 d.
Paskutinio perregistravimo data 2024 m. rugsėjo 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS
IR GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

Wyeth BioPharma
Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC
One Burt Road
Andover, MA 01810
JAV

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgija

Arba

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [Preparato charakteristikų santrauka] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos teisės bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Paciento priminimo kortelės (suaugusiems ir vaikams) apima šiuos pagrindinius elementus

- infekcijas, įskaitant tuberkuliozę
- vėžį
- nervų sistemos problemas
- skiepijimą

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Amsparity 20 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
adalimumabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename 0,4 ml užpildytame švirkšte yra 20 mg adalimumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: L-histidinas, L-histidino hidrochloridas monohidratas, sacharozė, dinatrio edetatas dihidratas, L-metioninas, polisorbatai 80 ir injekcinis vanduo. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
2 užpildyti švirkštai
2 alkoholiu suvilgyti tamponai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Leisti po oda

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Tik vienkartiniam vartojimui.

Skirta vaikams

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

Švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/19/1415/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Amsparity 20 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

UŽRAŠAS ANT DĖKLO

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Amsparity 20 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
adalimumabum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer Europe MA EEIG

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Informaciją apie laikymo sąlygas skaitykite pakuotės lapelyje.

Tik vienkartiniam vartojimui.

Skirta vaikams

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**ŠVIRKŠTO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Amsparity 20 mg injekcija
adalimumabum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

20 mg/0,4 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Amsparity 40 mg/0,8 ml injekcinis tirpalas
adalimumabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 0,8 ml flakone yra 40 mg adalimumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: L-histidinas, L-histidino hidrochloridas monohidratas, sacharozė, dinatrio edetatas dihidratas, L-metioninas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

2 dėžutės, kiekviena skirta tik vienai injekcijai

Kiekvienoje dėžutėje yra:

1 flakonas

1 sterilus injekcinis švirkštas

1 sterili adata

1 sterilus flakono adapteris

2 alkoholiu suvilgyti tamponai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Leisti po oda

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Skirta vaikams

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/19/1415/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Amsparity 40 mg/0,8 ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

VIDINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Amsparity 40 mg/0,8 ml injekcinis tirpalas
adalimumabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 0,8 ml flakone yra 40 mg adalimumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: L-histidinas, L-histidino hidrochloridas monohidratas, sacharozė, dinatrio edetatas dihidratas, L-metioninas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 flakonas

1 sterilus injekcinis švirkštas

1 sterili adata

1 sterilus flakono adapteris

2 alkoholiu suvilgyti tamponai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Leisti po oda

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Tik vienkartiniam vartojimui.

Skirta vaikams

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/19/1415/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Amsparity 40 mg/0,8 ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Amsparity 40 mg/0,8 ml injekcija
adalimumabum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

40 mg/0,8 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Amsparity 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
adalimumabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 0,8 ml užpildytame švirkšte yra 40 mg adalimumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: L-histidinas, L-histidino hidrochloridas monohidratas, sacharozė, dinatrio edetatas dihidratas, L-metioninas, polisorbatai 80 ir injekcinis vanduo. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 užpildytas švirkštas

2 alkoholiu suvilgyti tamponai

2 užpildyti švirkštai

2 alkoholiu suvilgyti tamponai

4 užpildyti švirkštai

4 alkoholiu suvilgyti tamponai

6 užpildyti švirkštai

6 alkoholiu suvilgyti tamponai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Leisti po oda

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

Švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/19/1415/003
EU/1/19/1415/004
EU/1/19/1415/005
EU/1/19/1415/006

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Amsparity 40 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

UŽRAŠAS ANT DĖKLO

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Amsparity 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
adalimumabum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer Europe MA EEIG

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Informaciją apie laikymo sąlygas skaitykite pakuotės lapelyje.

Tik vienkartiniam vartojimui.

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**ŠVIRKŠTO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Amsparity 40 mg injekcija
adalimumabum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

40 mg/0,8 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Amsparity 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
adalimumabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename 0,8 ml užpildytame švirkštiklyje yra 40 mg adalimumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: L-histidinas, L-histidino hidrochloridas monohidratas, sacharozė, dinatrio edetatas dihidratas, L-metioninas, polisorbatai 80 ir injekcinis vanduo. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 užpildytas švirkštiklis

2 alkoholiu suvilgyti tamponai

2 užpildyti švirkštikliai

2 alkoholiu suvilgyti tamponai

4 užpildyti švirkštikliai

4 alkoholiu suvilgyti tamponai

6 užpildyti švirkštikliai

6 alkoholiu suvilgyti tamponai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Leisti po oda

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštiklį laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/19/1415/007
EU/1/19/1415/008
EU/1/19/1415/009
EU/1/19/1415/010

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Amsparity 40 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**ŠVIRKŠTIKLIO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Amsparity 40 mg injekcija
adalimumabum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

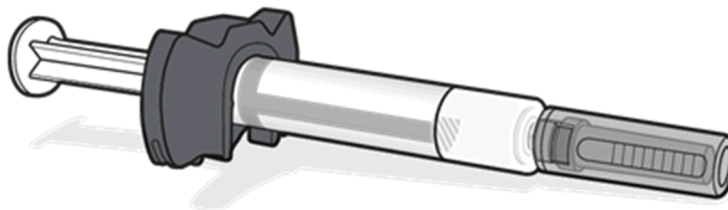
40 mg/0,8 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Amsparity 20 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte adalimumabas (*adalimumabum*)



Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jūsų vaikui pradedant vartoti šį vaistą, nes jame pateikiama svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jūsų vaiko gydytojas taip pat Jums duos paciento priminimo kortelę su svarbia saugumo informacija, kurią turite žinoti prieš skiriant Jūsų vaikui Amsparity ir gydymo Amsparity metu. Šią paciento priminimo kortelę turėkite su savimi arba ją turi turėti Jūsų vaikas.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į vaiko gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų vaiko).
- Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), pasakykite vaiko gydytojui arba vaistininkui. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Amsparity ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš pradedant Jūsų vaikui vartoti Amsparity
3. Kaip vartoti Amsparity
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Amsparity
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Amsparity ir kam jis vartojamas

Amsparity sudėtyje yra veikliosios medžiagos adalimumabo – vaisto, veikiančio Jūsų vaiko organizmo imuninę (gynybos) sistemą.

Amsparity skirtas toliau išvardytoms uždegiminėms ligoms gydyti:

- jaunatviniam idiopatiniam poliartritui
- su entezitu susijusiam artritui vaikams
- plokštelinei psoriazei vaikams
- Krono ligai vaikams
- uveitui vaikams

Amsparity veiklioji medžiaga adalimumabas yra monokloninis antikūnas. Monokloniniai antikūnai – tai tokie baltymai, kurie rišasi su tam tikru taikiniu organizme.

Adalimumabo taikiny yra kitas baltymas, vadinamas naviko nekrozės faktoriumi (TNF α), kuris yra imuninės (gynybos) sistemos dalis ir kurio padaugėja sergant aukščiau išvardytomis uždegiminėmis ligomis. Amsparity, susijungęs su TNF α , blokuoja jo veikimą ir mažina šių ligų keliamą uždegiminį procesą.

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas – tai uždegiminė sąnarių liga, paprastai išsivystanti vaikystėje.

Amsparity skirtas nuo 2 iki 17 metų amžiaus vaikams ir paaugliams jaunatviniam idiopatiniam poliartritui gydyti. Jūsų vaikui pirmiausiai galėjo būti skirta kitų ligos eigą keičiančių vaistų, pavyzdžiui, metotreksato. Jeigu šių vaistų poveikis nepakankamas, Jūsų vaiko jaunatviniam idiopatiniam poliartritui gydyti bus skirta Amsparity.

Su entezitu susijęs artritas vaikams

Su entezitu susijęs artritas vaikams – tai uždegiminė sąnarių ir vietų, kuriose sausgyslės jungiasi prie kaulo, liga.

Amsparity skirtas nuo 6 iki 17 metų amžiaus vaikams ir paaugliams su entezitu susijusiam artritui gydyti. Jūsų vaikui pirmiausiai galėjo būti skirta kitų ligos eigą keičiančių vaistų, pavyzdžiui, metotreksato. Jeigu šių vaistų poveikis nepakankamas, Jūsų vaiko su entezitu susijusiam artritui gydyti bus skirta Amsparity.

Plokštelinė psoriazė vaikams

Plokštelinė psoriazė – tai uždegiminė odą pažeidžianti liga, kuria sergant ant odos atsiranda raudonų sluoksniuotų su plutele ir padengtų sidabriniais žvynais plotų. Plokštelinė psoriazė gali paveikti ir nagus, dėl to jie ima trupėti, sustorėja ir atstoja nuo nago guolio, o tai gali būti skausminga. Manoma, kad psoriazė sukelia organizmo imuninės sistemos sutrikimas, dėl ko padidėja odos ląstelių gamyba.

Amsparity skirtas sunkiai lėtinei plokštelinei psoriazei gydyti nuo 4 iki 17 metų amžiaus vaikams ir paaugliams, kuriems ant odos tepami vaistai ir gydymas UV spinduliais buvo neveiksmingi arba netiko.

Krono liga vaikams

Krono liga – tai uždegiminė virškinimo trakto liga.

Amsparity skirtas nuo 6 iki 17 metų amžiaus vaikams ir paaugliams Krono ligai gydyti.

Jeigu Jūsų vaikas serga Krono liga, jis iš pradžių bus gydomas kitais vaistais. Jeigu šie vaistai neveikia tinkamai, Krono ligos požymiams ir simptomams palengvinti Jūsų vaikui bus skirtas Amsparity.

Uveitas vaikams

Neinfekcinis uveitas – tai uždegiminė liga, paveikianti tam tikras akies dalis. Dėl šio uždegimo gali pablogėti rega ir (arba) akyje atsirasti drumzlių (juodų taškelių ar plonų linijų, judančių regos lauke). Amsparity veikia mažindamas šį uždegimą.

Amsparity skirtas vyresniems kaip 2 metų vaikams ir paaugliams, sergantiems lėtiniu neinfekciniu uveitu su uždegimu, paveikiančiu priekinę akies dalį, gydyti.

Jūsų vaikui pirmiausiai galėjo būti skirta kitų vaistų. Jeigu šių vaistų poveikis nepakankamas, ligos požymiams ir simptomams sumažinti Jūsų vaikui bus paskirta Amsparity.

2. Kas žinotina prieš pradedant Jūsų vaikui vartoti Amsparity

Amsparity vartoti negalima

- Jeigu Jūsų vaikui yra alergija adalimumabui ar bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- Jeigu Jūsų vaikas serga sunkia infekcine liga, įskaitant aktyvią tuberkuliozę, sepsį (kraujo užkrėtimą) arba oportunistinę infekciją (neįprastos infekcinės ligos, susijusios su nusilpusia imunine sistema). Svarbu pasakyti vaiko gydytojui, jeigu vaikui atsirado infekcijų simptomų, tokių kaip karščiavimas, žaizdos, nuovargis, dantų problemos (žr. skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“).
- Jeigu Jūsų vaikui yra vidutinio sunkumo arba sunkus širdies nepakankamumas. Svarbu pasakyti vaiko gydytojui, jeigu vaikas turėjo arba turi sunkią širdies ligą (žr. skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“).

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su vaiko gydytoju ar vaistininku prieš jam pradedant vartoti Amsparity.

Svarbu, kad Jūs ir vaiko gydytojas užrašytumėte Jūsų vaiko vaisto pavadinimą ir serijos numerį.

Alerginės reakcijos

- Jeigu Jūsų vaikui pasireiškia alerginės reakcijos, kurių simptomai yra spaudimas krūtinėje, švokštimas, svaigulys, tinimas arba bėrimas – daugiau Amsparity leisti negalima. Nedelsdami kreipkitės į vaiko gydytoją, nes retais atvejais šios reakcijos gali būti pavojingos gyvybei.

Infekcijos

- Jeigu Jūsų vaikas serga infekcine liga, įskaitant ilgalaikę infekciją arba lokalizuotą infekciją (pvz., kojos opa), prieš vaikui pradedant vartoti Amsparity pasitarkite su vaiko gydytoju. Jeigu abejojate, kreipkitės į vaiko gydytoją.
- Jūsų vaikas, vartodamas Amsparity, gali daug greičiau susirgti infekcine liga. Ši rizika gali padidėti, jeigu Jūsų vaikas serga plaučių ligomis. Šios infekcijos gali būti pavojingos ir tai gali būti tuberkuliozė; virusų, grybelių, parazitų arba bakterijų sukeltos infekcijos arba kitos oportunistinės infekcijos (sukeltos paprastai neinfekcinių mikroorganizmų) ir sepsis (kraujo užkrėtimas). Retais atvejais šios infekcijos gali būti pavojingos gyvybei. Svarbu pasakyti vaiko gydytojui, jeigu vaikas sukarščiavo, atsirado žaizdų, nuovargis ar dantų problemų. Vaiko gydytojas gali patarti laikinai sustabdyti Amsparity vartojimą.

Tuberkuliozė (TB)

- Kadangi gauta pranešimų apie tuberkuliozės atvejus pacientams, vartojusiems adalimumabą, prieš skirdamas Amsparity gydytojas ištirs Jūsų vaiką, ar nėra tuberkuliozės požymių ir simptomų. Gydytojas atliks išsamų medicininį vertinimą, įskaitant vaiko ligos istorijos peržiūrą ir atrenkamojo tikrinimo testus (pavyzdžiui, krūtinės ląstos rentgenogramą ir tuberkulino testą). Informacija apie šių tyrimų atlikimą ir rezultatus turi būti įrašyta Jūsų vaiko paciento priminimo kortelėje.
- Labai svarbu pasakyti vaiko gydytojui, jeigu vaikas buvo sirgęs tuberkulioze arba artimai bendravo su sergančiu tuberkulioze žmogumi. Jeigu Jūsų vaikas serga aktyvia tuberkulioze, Amsparity jam vartoti negalima.
- Gydomo metu gali išsivystyti tuberkuliozė, net jeigu Jūsų vaikui taikytas profilaktinis tuberkuliozės gydymas.

- Jeigu gydantis ar po gydymo atsiranda tuberkuliozės simptomų (pavyzdžiui, nepraeinantis kosulys, mažėja kūno svoris, energijos stygius, nedidelis karščiavimas) ar kitos infekcijos požymių, nedelsdami pasakykite vaiko gydytojui.

Kelioninė ir (arba) pasikartojanti infekcija

- Pasakykite vaiko gydytojui, jeigu vaikas gyveno arba keliavo vietovėse, kuriose pasitaiko endeminių (regionui būdingų) grybelinių infekcijų, tokių kaip histoplazmozė, kokcidioidomikozė arba blastomikozė.
- Pasakykite vaiko gydytojui, jeigu vaikui pasitaiko pasikartojančių infekcijų arba kitų sutrikimų, didinančių infekcijų riziką.
- Gydymo Amsparity metu Jūs ir vaiko gydytojas turite kreipti ypatingą dėmesį į infekcijos požymius. Svarbu pasakyti vaiko gydytojui, jeigu vaikui pasireiškė infekcijos simptomų, tokių kaip karščiavimas, žaizdos, nuovargis arba dantų problemos.

Hepatitis B

- Pasakykite vaiko gydytojui, jeigu vaikas yra hepatito B viruso (HBV) nešiotojas, jeigu jis serga aktyvia HBV infekcija arba jeigu manote, kad jam kyla rizika užsikrėsti HBV. Vaiko gydytojas patikrins Jūsų vaiką dėl HBV. Adalimumabas gali suaktyvinti HBV infekciją žmonėms, kurie yra viruso nešiotojai. Tam tikrais retai pasitaikančiais atvejais, ypač jeigu vaikas vartoja kitų imuninę sistemą slopinančių vaistų, pakartotinis HBV infekcijos suaktyvėjimas gali būti pavojingas gyvybei.

Operacijos ar dantų gydymas

- Jeigu vaikui numatyta atlikti chirurginę operaciją arba dantų procedūras, pasakykite vaiko gydytojui, kad vaikas vartoja Amsparity. Vaiko gydytojas gali patarti laikinai sustabdyti Amsparity vartojimą.

Demielinizuojanti liga

- Jeigu Jūsų vaikas serga arba jam išsivysto demielinizuojanti liga (liga, pažeidžianti nervus izoliuojantį sluoksnį, kaip antai išsėtinė sklerozė), vaiko gydytojas nuspręs, ar vaikui galima skirti Amsparity arba tęsti gydymą juo. Nedelsdami pasakykite vaiko gydytojui, jeigu vaikui pasireiškia tokie simptomai kaip regos pokyčiai, rankų ar kojų silpnumas arba bet kurios kūno dalies nutirpimas ar dilgčiojimas.

Skiepijimas

- Tam tikrose vakcinose yra gyvų, tačiau susilpnintų ligą sukeliančių bakterijų arba virusų, galinčių sukelti infekcijas; tokiomis vakcinomis skiepytis negalima gydymo Amsparity metu. Prieš skiepydami vaiką bet kuria vakcina, pasitarkite su vaiko gydytoju. Jeigu yra galimybė, vaikus patartina paskiepyti visais jiems pagal amžių rekomenduojamais skiepais pagal galiojančią skiepų kalendorių prieš pradėdant gydyti Amsparity. Jeigu Jūsų duktė vartojo Amsparity nėštumo metu, jos kūdikiui gali kilti didesnė rizika susirgti infekcine liga maždaug penkis mėnesius nuo paskutinės Amsparity dozės, kurią ji gavo nėštumo metu. Svarbu, kad pasakytumėte jos kūdikio gydytojams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad ji vartojo Amsparity nėštumo metu, kad jie galėtų nuspręsti, kada skiepyti jos kūdikį.

Širdies nepakankamumas

- Svarbu pasakyti vaiko gydytojui, jeigu vaikas sirgo arba serga sunkia širdies liga. Jeigu vaikas turi lengvą širdies nepakankamumą ir jis gydomas Amsparity, vaiko gydytojas turi atidžiai stebėti vaiko širdies nepakankamumo būklę. Jeigu vaikui atsirado naujų arba paūmėjo esami

širdies nepakankamumo simptomai (pvz., dusulys ar pėdų tinimas), nedelsdami kreipkitės į vaiko gydytoją.

Karščiavimas, kraujosruvos, kraujavimas ar išblyškimas

- Tam tikrų pacientų organizme gali gamintis per mažai kraujo ląstelių, kovojančių su infekcijomis arba padedančių sustabdyti kraujavimą. Jeigu vaikas ėmė karščiuoti ir temperatūra nekrenta, greitai atsiranda mėlynių ar lengvai prasideda kraujavimas ar jeigu vaikas atrodo labai išblyškęs, nedelsdami susisiekite su vaiko gydytoju. Gali būti, kad vaiko gydytojas nutars nutraukti gydymą.

Vėžys

- Labai retais atvejais pranešta apie tam tikros rūšies vėžį, išsivysčiusį adalimumabą arba kitus TNF α blokatorius vartojantiems vaikams ir suaugusiems. Žmonėms, sergantiems sunkesnės formos reumatoidiniu artritu ilgesnį laiką, gali kilti didesnė nei vidutinė rizika susirgti limfoma ir leukemija (tam tikrų rūšių vėžiu, pažeidžiančiu kraujo ląsteles ir kaulų čiulpus). Jeigu Jūsų vaikas vartoja Amsparity, gali padidėti rizika susirgti limfoma, leukemija arba kitu vėžiu. Retais atvejais adalimumabą vartojantys pacientai susirgo nedažnai pasitaikančio ir sunkaus tipo limfoma. Kai kurie tų pacientų taip pat vartojo vaistus azatiopriną arba merkaptopuriną. Jeigu Jūsų vaikas kartu su Amsparity vartoja azatiopriną arba merkaptopuriną, pasakykite vaiko gydytojui.
- Be to, adalimumabą vartojantiems pacientams pasitaikė nemelanominio odos vėžio atvejų. Jeigu gydymo metu arba po jo ant odos atsiranda naujų pažeidimų arba jeigu pakinta esamų pažeidimų išvaizda, pasakykite vaiko gydytojui.
- Tam tikros rūšies plaučių liga, vadinama lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), sergančius pacientus gydant kitu TNF α blokatoriumi nustatyta kitų rūšių (ne limfomos) vėžio atvejų. Jeigu Jūsų vaikas serga LOPL arba daug rūko, turite aptarti su vaiko gydytoju, ar vaikui tinka gydymas TNF α blokatoriumi.

Autoimuninė liga

- Retais atvejais gydymas Amsparity gali sukelti į vilkligę panašų sindromą. Susisiekite su vaiko gydytoju, jeigu pasireiškia tokie simptomai kaip nepraeinantis nepaaiškinamas bėrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas arba nuovargis.

Kiti vaistai ir Amsparity

Jeigu Jūsų vaikas vartoja ar neseniai vartojo kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite vaiko gydytojui arba vaistininkui.

Amsparity galima vartoti kartu su metotreksatu arba tam tikrais ligos eigą modifikuojančiais vaistais nuo reumato (pavyzdžiui, sulfasalazinu, hidroksichlorokvinu, leflunomidu ir injekciniais aukso preparatais), kortikosteroidais arba skausmą malšinančiais vaistais, įskaitant nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU).

Dėl padidėjusios sunkios infekcijos rizikos Jūsų vaikui negalima vartoti Amsparity su vaistais, kuriuose yra veikliosios medžiagos anakinros ar abatacepto. Adalimumabo, kaip ir kitų TNF - antagonistų, nepatartina vartoti kartu su anakinra arba abataceptu dėl galimos padidėjusios rizikos susirgti infekcine liga, įskaitant pavojingas infekcijas, ir dėl kitos galimos farmakologinės sąveikos. Jeigu turite klausimų, kreipkitės į vaiko gydytoją.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jūsų duktė turi taikyti tinkamą kontracepcijos metodą nėštumui išvengti Amsparity vartojimo metu ir

dar mažiausiai 5 mėnesius po paskutiniosios šio vaistinio preparato dozės.

Jeigu Jūsų duktė nėščia, mano, kad galbūt yra nėščia arba planuoja pastoti, tai pasitarkite su jos gydytoju dėl šio vaisto vartojimo.

Amsparity nėštumo metu galima vartoti, tik jeigu būtinai reikia.

Remiantis nėščiųjų tyrimu, nėštumo metu adalimumabą vartojusias moteris palyginus su ta pačia liga sirgusiomis bet adalimumabo nevartojusiomis moterimis, padidėjusios apsigimimų rizikos nepastebėta.

Amsparity galima vartoti žindymo laikotarpiu.

Jeigu Jūsų duktė vartoja Amsparity nėštumo metu, jos kūdikiui gali kilti didesnė rizika susirgti infekcine liga. Svarbu, kad prieš skiepijant kūdikį pasakytumėte jos kūdikio gydytojui ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad ji vartoja Amsparity nėštumo metu. Daugiau informacijos apie skiepijimą žiūrėkite skyriuje „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Amsparity gali silpnai veikti Jūsų vaiko gebėjimą vairuoti, važiuoti dviračiu ar valdyti mechanizmus. Vartojant Amsparity gali pasireikšti patalpos sukimosi pojūtis (vertigo tipo svaigulys) ir regos sutrikimų.

Amsparity sudėtyje yra polisorbato 80

Šio vaisto 0,4 ml vienadoziame užpildytame švirkšte yra 0,08 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,2 mg/ml polisorbato 80. Polisorbitai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei Jūsų vaikui nustatyta alergija, pasakykite gydytojui.

Amsparity sudėtyje yra natrio

Šio vaisto 0,4 ml dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Amsparity

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė vaiko gydytojas, slaugytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.

Rekomenduojamos Amsparity dozės kiekvienai patvirtintai indikacijai pateiktos toliau lentelėje. Jeigu Jūsų vaikui reikia kitokios dozės, vaiko gydytojas gali skirti kitokio stiprumo Amsparity.

Amsparity leidžiamas po oda (injekcija po oda).

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas		
Amžius arba kūno masė	Kiek ir kaip dažnai vartoti?	Pastabos
Nuo 2 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys 30 kg arba daugiau	40 mg kas antrą savaitę	Nėra
Nuo 2 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys nuo 10 kg iki mažiau kaip 30 kg	20 mg kas antrą savaitę	Nėra

Su entezitu susijęs artritas vaikams		
Amžius arba kūno masė	Kiek ir kaip dažnai vartoti?	Pastabos
Nuo 6 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys 30 kg arba daugiau	40 mg kas antrą savaitę	Nėra
Nuo 6 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys nuo 15 kg iki mažiau kaip 30 kg	20 mg kas antrą savaitę	Nėra

Plokštelinė psoriazė vaikams		
Amžius arba kūno masė	Kiek ir kaip dažnai vartoti?	Pastabos
4–17 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys 30 kg arba daugiau	Pradinė dozė yra 40 mg, po kurios praėjus savaitei vartojama 40 mg. Po to įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.	Nėra
4–17 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys nuo 15 kg iki mažiau kaip 30 kg	Pradinė dozė yra 20 mg, po kurios praėjus savaitei vartojama 20 mg. Po to įprastinė dozė yra 20 mg kas antrą savaitę.	Nėra

Krono liga vaikams		
Amžius arba kūno masė	Kiek ir kaip dažnai vartoti?	Pastabos
6–17 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys 40 kg arba daugiau	Pradinė dozė yra 80 mg, po kurios praėjus dviem savaitėms vartojama 40 mg. Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, vaiko gydytojas gali skirti pradinę 160 mg dozę, po kurios praėjus dviem savaitėms vartojama 80 mg. Vėliau įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.	Vaiko gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kiekvieną savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.
6–17 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys mažiau kaip 40 kg	Pradinė dozė yra 40 mg, po kurios praėjus dviem savaitėms vartojama 20 mg. Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, gydytojas gali skirti pradinę 80 mg dozę, po kurios praėjus dviem savaitėms vartojama 40 mg. Vėliau įprastinė dozė yra 20 mg kas antrą savaitę.	Vaiko gydytojas gali padidinti vartojimo dažnį iki 20 mg kiekvieną savaitę.

Uveitas vaikams		
Amžius arba kūno masė	Kiek ir kaip dažnai vartoti?	Pastabos
Nuo 2 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys mažiau kaip 30 kg	20 mg kas antrą savaitę	Vaiko gydytojas gali skirti pradinę 40 mg dozę, kuri vartojama likus savaitei iki įprastinės 20 mg dozės kas antrą savaitę vartojimo pradžios. Amsparity rekomenduojama vartoti kartu su metotreksatu.
Nuo 2 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys 30 kg arba daugiau	40 mg kas antrą savaitę	Vaiko gydytojas gali skirti pradinę 80 mg dozę, kuri vartojama likus savaitei iki įprastinės 40 mg dozės kas antrą savaitę vartojimo pradžios. Amsparity rekomenduojama vartoti kartu su metotreksatu.

Vartojimo metodas ir būdas

Amsparity vartojamas leidžiant po oda (poodinė injekcija).

Išsamūs nurodymai, kaip suleisti Amsparity (vartojimo instrukcijos) pateikti šio lapelio pabaigoje.

Ką daryti pavartojus per didelę Amsparity dozę?

Jeigu vaikui netyčia suleidote Amsparity dažniau nei reikia, praneškite vaiko gydytojui arba vaistininkui ir nurodykite, kad vaikas gavo vaisto daugiau, nei reikia. Visada su savimi pasiimkite vaisto išorinę dėžutę, net jeigu ji tuščia.

Pamiršus pavartoti Amsparity

Jeigu pamiršote savo vaikui suleisti Amsparity, kitą Amsparity dozę suleiskite iš karto prisiminę. Paskui tolesnę dozę vaikui suleiskite tą dieną, kuri nustatyta pagal pradinį dozavimo grafiką, neatsižvelgdami į tai, kad buvote pamiršę dozę.

Vaikui nustojus vartoti Amsparity

Sprendimą nutraukti Amsparity vartojimą turite aptarti su savo vaiko gydytoju. Sustabdžius gydymą vaikui vėl gali pasireikšti ligos simptomai.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į vaiko gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Dauguma šių reiškinių yra lengvi arba vidutinio sunkumo, tačiau kai kurie jų gali būti sunkūs ir juos reikia gydyti. Šalutinis poveikis gali atsirasti dar bent 4 mėnesius po paskutiniosios Amsparity injekcijos.

Skubiai kreipkitės medicinos pagalbos, jeigu pastebėjote bet kurį iš toliau išvardytų požymių:

- sunkų bėrimą, dilgėlinę arba kitus alerginės reakcijos požymius;
- patinusį veidą, plaštakas, pėdas;
- pasunkėjusį kvėpavimą, rijimą;
- dusulį, pasireiškiantį fizinio aktyvumo metu arba gulantis, arba tinstančias pėdas.

Kuo greičiau pasakykite vaiko gydytojui, jeigu pastebėjote bet kurį nors iš toliau išvardytų požymių:

- infekcijos požymių ir simptomų, kaip antai karščiavimas, negalavimas, žaizdos, dantų problemos, deginimo pojūtis šlapinantis, silpnumo arba nuovargio pojūtis arba kosulys;
- nervų sutrikimo simptomų, kaip antai dilgčiojimas, nutirpimas, vaizdo dvejinimasis arba rankų ar kojų silpnumas;
- odos vėžio požymių, kaip antai odos gumbelis arba atvira negyjanti žaizda;
- požymių ir simptomų, galinčių rodyti kraujo ligas: užsitęsusi karščiavimą, mėlynių atsiradimą, kraujavimą, blyškumą.

Aukščiau aprašyti požymiai ir simptomai gali būti žemiau išvardytų šalutinių poveikių, pastebėtų vartojant adalimumabą, ženklais:

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- reakcijos injekcijos vietoje (įskaitant skausmą, tinimą, paraudimą arba niežulį);
- kvėpavimo takų infekcijos (įskaitant peršalimą, slogą, sinusų uždegimą, plaučių uždegimą);
- galvos skausmas;
- pilvo skausmas;
- pykinimas ir vėmimas;
- bėrimas;
- raumenų arba sąnarių skausmas.

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- sunkios infekcijos (įskaitant kraujo užkrėtimą ir gripą);
- žarnyno infekcijos (įskaitant gastroenteritą);
- odos infekcijos (įskaitant celiulitą ir juosiančiąją pūslelinę);
- ausų infekcijos;
- burnos ertmės infekcijos (įskaitant dantų infekcijas ir burnos opas);
- lytinių takų infekcijos;
- šlapimo takų infekcijos;
- grybelinės infekcijos;
- sąnarių infekcijos;
- gerybiniai augliai;
- odos vėžys;
- alerginės reakcijos (įskaitant sezonines alergijas);
- dehidracija;
- nuotaikos svyravimai (įskaitant depresiją);
- nerimas;
- miego sutrikimas;
- juslių sutrikimai, pavyzdžiui, dilgčiojimas, diegimas arba tirpimas;
- migrena;
- nervų šaknelių užspaudimo simptomai (įskaitant skausmą nugaros apačioje ir kojų skausmą);
- regėjimo sutrikimai;
- akių uždegimas;
- akių vokų uždegimas ir akių tinimas;

- vertigo tipo svaigulys (patalpos sukimosi pojūtis);
- greito širdies plakimo jautimas;
- aukštas kraujospūdis;
- karščio pylimas;
- hematomos (kietas patinimas ir kraujosruva);
- kosulys;
- astma;
- dusulys;
- kraujavimas iš virškinimo trakto;
- dispepsija (nevirškinimas, pilvo pūtimas, rėmuo);
- gastroezofaginio refliukso liga;
- sausumo sindromas (įskaitant akių ir burnos sausumą);
- niežulys;
- niežintis bėrimas;
- kraujosruvos;
- odos uždegimas (pavyzdžiui, egzema);
- kojų ir rankų nagų lūžinėjimas;
- padidėjęs prakaitavimas;
- plaukų slinkimas;
- naujai atsiradusi psoriazė arba psoriazės paūmėjimas;
- raumenų spazmai;
- kraujas šlapime;
- inkstų sutrikimai;
- krūtinės skausmas;
- edema (skysčio susilaikymas kūne, dėl kurio patinsta paveiktas audinys);
- karščiavimas;
- trombocitų kiekio sumažėjimas, dėl ko padidėja kraujavimo ir mėlynių rizika;
- sutrikęs gijimas.

Nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- oportunistinės (neįprastos) infekcijos (įskaitant tuberkuliozę ir kitas infekcijas), kuriomis susergama sumažėjus atsparumui ligoms;
- neurologinės infekcijos (įskaitant virusinę meningitą);
- akių infekcijos;
- bakterinės infekcijos;
- divertikulitas (storosios žarnos uždegimas ir infekcija);
- vėžys, įskaitant limfinę sistemą pažeidžiantį vėžį (limfomą) ir melanomą (tam tikros rūšies odos vėžį);
- imuniteto sutrikimai, galintys paveikti plaučius, odą ir limfmazgius (dažniausiai pasireiškiantys kaip sarkoidozė);
- vaskulitas (kraujagyslių uždegimas);
- tremoras (drebulys);
- neuropatija (nervų pažeida);
- insultas;
- vaizdo dvejinimasis akyse;
- apkurtimas, zvimbimas ausyse;
- nereguliaraus širdies plakimo, lyg būtų praleidžiami dūžiai, jautimas;
- širdies sutrikimai, dėl kurių gali pasidaryti sunku kvėpuoti ar pradėti tinti kulkšnys;
- miokardo infarktas;
- didžiųjų kraujagyslių sienelių išsiplėtimas, venų uždegimas ir trombozė, kraujagyslių užsikimšimas;
- plaučių ligos, dėl kurių gali būti sunku kvėpuoti (įskaitant uždegimą);
- plaučių embolija (plaučių arterijos užsikimšimas);

- pleuros efuzija (nenormalus skysčių kaupimasis pleuroje);
- kasos uždegimas, dėl kurio gali atsirasti stiprus pilvo ir nugaros skausmai;
- sunkumas ryjant;
- veido edema (veido patinimas);
- tulžies pūslės uždegimas, tulžies akmenligė;
- kepenų suriebėjimas (riebalų sankaupos kepenų ląstelėse);
- naktinis prakaitavimas;
- randai;
- nenormalus raumenų irimas;
- sisteminė raudonoji vilkligė (imuniteto sutrikimas, įskaitant odos, širdies, plaučių, sąnarių ir kitų organų sistemų uždegimą);
- miego sutrikimai;
- impotencija;
- uždegimai.

Retas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių)

- leukemija (vėžys, pažeidžiantis kraują ir kaulų čiulpus);
- sunki alerginė reakcija su šoku;
- išsėtinė sklerozė;
- nervų sutrikimai (kaip antai akies regos nervo uždegimas ir *Guillain-Barré* sindromas, galintis sukelti raumenų silpnumą, nenormalius jautimus, dilgčiojimą rankose ir viršutinėje kūno dalyje);
- širdies darbo sustojimas;
- plaučių fibrozė (plaučių audinio surandėjimas);
- žarnų perforacija (žarnos sienelės prakiurimas);
- hepatitas (kepenų uždegimas);
- hepatito B infekcijos kartotinis suaktyvėjimas;
- autoimuninis hepatitas (nuosavos organizmo imuninės sistemos sukeltas kepenų uždegimas);
- odos vaskulitas (odos kraujagyslių uždegimas);
- *Stevens-Johnson* sindromas (gyvybei pavojinga reakcija, pasireiškianti į gripą panašiais simptomais ir pūsliu bėrimu);
- veido edema (veido patinimas), susijusi su alergine reakcija;
- daugiaformė eritema (uždegiminis odos bėrimas);
- į vilkligę panašus sindromas;
- angioneurozinė edema (atskirų odos sričių patinimas);
- lichenoidinė odos reakcija (rausvai violetinis niežtintis bėrimas).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- hepatospleninė T-ląstelių limfoma (retas kraujo vėžys, kuris dažnai baigiasi mirtimi);
- Merkelio ląstelių karcinoma (odos vėžio rūšis);
- Kapoši sarkoma – retos rūšies vėžys, kuriuo susergama užsikrėtus žmogaus pūslelinės (herpes) – 8 virusu. Kapoši sarkoma dažniausiai pasireiškia kaip rausvi odos pažeidimai.
- kepenų nepakankamumas;
- būklės, vadinamos dermatomiozitu, pablogėjimas (pasireiškia odos bėrimu su kartu pasireiškiančiu raumenų silpnumu);
- padidėjęs kūno svoris (daugumos pacientų svorio padidėjimas buvo mažas).

Tam tikras šalutinis poveikis, stebėtas vartojant adalimumabą, gali būti besimptomis ir gali būti nustatytas tik atlikus kraujo tyrimus. Tai gali būti:

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- mažas baltųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;
- mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;

- padidėjęs lipidų kiekis kraujyje;
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas.

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- didelis baltųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;
- mažas trombocitų skaičius kraujyje;
- padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje;
- nenormalus natrio kiekis kraujyje;
- mažas kalcio kiekis kraujyje;
- mažas fosfatų kiekis kraujyje;
- didelis gliukozės kiekis kraujyje;
- didelis laktatdehidrogenazės kiekis kraujyje;
- autoantikūnai, randami kraujyje;
- mažas kalio kiekis kraujyje.

Nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- padidėjęs bilirubino kiekis (kepenų tyrimas iš kraujo).

Retas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių)

- mažas baltųjų, raudonųjų kraujo kūnelių ir trombocitų skaičius kraujyje.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Amsparity

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės, lizdinės plokštelės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Kitos galimos laikymo sąlygos

Kai reikia (pvz., keliaujant), vieną Amsparity užpildytą švirkštą galima laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 30 °C) ne ilgiau kaip 30 parų. Pasirūpinkite, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Kai tik švirkštas išimamas iš šaldytuvo ir laikomas kambario temperatūroje, jį **reikia sunaudoti per 30 parų arba išmesti**, net ir tuo atveju, jeigu jis vėl buvo įdėtas į šaldytuvą.

Turite užsirašyti datą, kada švirkštas buvo pirmą kartą išimtas iš šaldytuvo, bei datą, kada jį reikia išmesti.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaiko gydytojo arba vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Amsparity sudėtis

Veiklioji medžiaga yra adalimumabas.

Pagalbinės medžiagos yra L-histidinas, L-histidino hidrochloridas monohidratas, sacharozė, dinatrio edetatas dihidratas, L-metioninas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo (žr. „Amsparity sudėtyje yra polisorbato 80“ ir „Amsparity sudėtyje yra natrio“ 2 skyriuje).

Amsparity užpildyto švirkšto išvaizda ir pakuotės turinys

Amsparity 20 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte, skirtas vaikams, tiekiamas kaip sterilus 20 mg adalimumabo tirpalas, ištirpintas 0,4 ml tirpalo.

Amsparity užpildytas švirkštas – tai stiklinis švirkštas, kuriame yra skaidraus bespalvio arba labai šviesiai rusvo adalimumabo tirpalo.

Amsparity užpildytas švirkštas tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 2 užpildyti švirkštai ir 2 alkoholiu suvilgyti tamponai.

Amsparity taip pat gali būti tiekiamas flakone, užpildytame švirkšte ir (arba) užpildytame švirkštiklyje.

Registruotojas

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

Gamintojas

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgija

Arba

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited
Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer România S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

VARTOJIMO INSTRUKCIJA

Amsparity (adalimumabas)

20 mg

Vienadozis užpildytas švirkštas, skirtas leisti po oda

Neišmeskite šio lapelio. Tai nuoseklios instrukcijos, kuriomis nurodoma, kaip paruošti ir suleisti injekciją.

Laikykite Amsparity užpildytą švirkštą šaldytuve nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje.

Iki naudojimo laikykite Amsparity užpildytą švirkštą gamintojo dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo tiesioginės saulės šviesos.

Jei reikia, pavyzdžiui, kai keliaujate kartu su vaiku, Amsparity užpildytą švirkštą galite laikyti iki 30 °C kambario temperatūroje ne ilgiau kaip 30 parų.

Laikykite Amsparity, injekcijos priemones ir kitus vaistus vaikams nepasiekiamoje vietoje.

Injekcinis vaistas Amsparity tiekiamas vienkartiniam vieną kartą naudojamame užpildytame švirkšte, kuriame yra viena vaisto dozė.

Nemėginkite leisti Amsparity savo vaikui, kol neperskaitėte ir nesupratote vartojimo instrukcijos. Jei Jūsų vaiko gydytojas, slaugytojas ar vaistininkas nuspręstų, kad Amsparity savo vaikui galite suleisti namuose, jus turi išmokyti, kaip teisingai paruošti ir suleisti Amsparity.

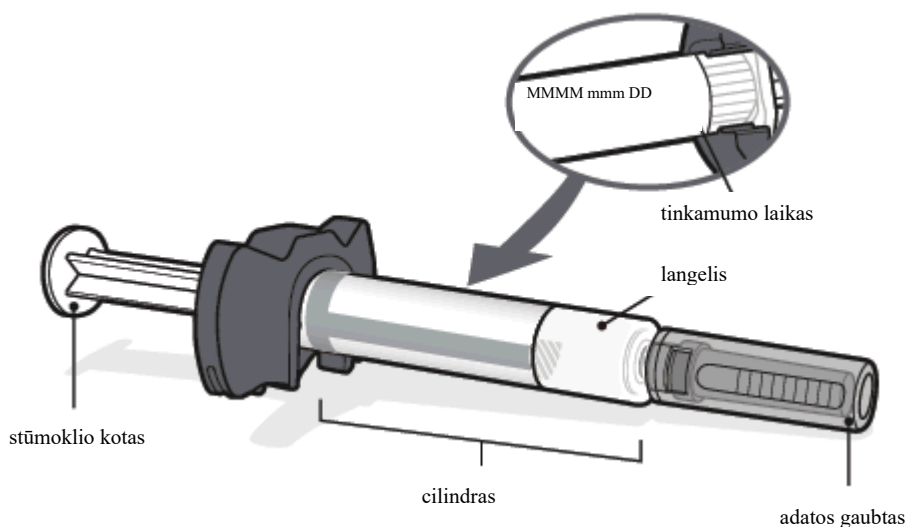
Taip pat svarbu pasikalbėti su savo vaiko gydytoju, slaugytoju ar vaistininku ir įsitikinti, kad suprantate Amsparity dozavimo vaikui nurodymus. Kad nepamirštumėte, kada suleisti Amsparity, galite iš anksto pasižymėti kalendoriuje. Jei turite klausimų, kaip teisingai suleisti Amsparity, kreipkitės į vaiko gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.

Baigus tinkamą mokymą, injekcinį vaistą Amsparity vaikas gali susileisti savarankiškai arba jį gali suleisti kitas asmuo, pavyzdžiui, šeimos narys arba draugas.

1. Reikiamos priemonės

- Kiekvienai Amsparity injekcijai Jums reikės toliau nurodytų priemonių. Susiraskite švarų lygų paviršių, ant kurio susidėsite priemones.
 - Vienas Amsparity užpildytas švirkštas dėkle (yra dėžutėje);
 - Vienas alkoholyje suvilgytas tamponas (yra dėžutėje);
 - Vienas vatos gumulėlis arba marlės tamponas (Amsparity dėžutėje nėra);
 - Tinkama aštrių atliekų talpyklė (Amsparity dėžutėje nėra).

Svarbu: jeigu turite klausimų apie vaiko Amsparity užpildytą švirkštą arba vaistą, kreipkitės į vaiko gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.



2. Pasiruošimas

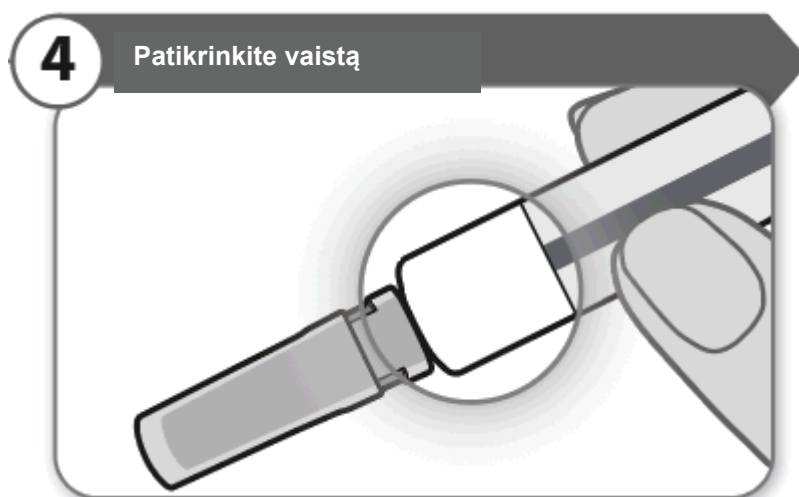
- Išimkite Amsparity dėžutę iš šaldytuvo.
- Atidarykite dėžutę ir išimkite dėklą su užpildytu švirkštu.
- Patikrinkite dėžutę ir dėklą; **nenaudokite**, jeigu:
 - pasibaigęs tinkamumo laikas;
 - įtaisas buvo užšaldytas arba atitirpintas;
 - įtaisas buvo nukritęs, net jeigu atrodo nepažeistas;
 - įtaisas išimtas iš šaldytuvo ir laikytas daugiau nei 30 parų;
 - atrodo, kad įtaisas pažeistas;
 - pažeisti naujos dėžutės sandarikliai.
- Jei taikoma bet kuri iš aukščiau išvardytų sąlygų, užpildytą švirkštą išmeskite taip pat, kaip naudotą. Vaikui reikės naudoti naują užpildytą švirkštą.
- Nusiplaukite rankas muilu su vandeniu ir gerai nusauskite.

Jeigu turite daugiau klausimų apie vaiko vaistą, kreipkitės į vaiko gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.



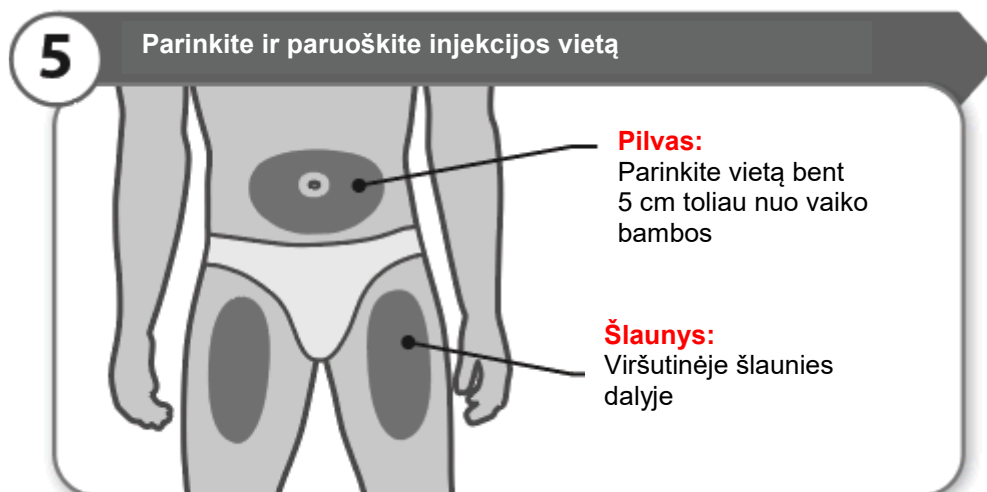
- Nuplėškite popierinį sandariklį nuo dėklo.
- Išimkite iš dėklo 1 užpildytą švirkštą ir padėkite gamintojo dėžutę su nenaudotais užpildytais švirkštais atgal į šaldytuvą.
- **Nenaudokite** švirkšto, jeigu jis atrodo pažeistas.
- Užpildytą švirkštą galima naudoti iškart išėmus iš šaldytuvo.
- Gali būti, kad naudojant iki kambario temperatūros sušilusį užpildytą švirkštą dūris bus mažiau skausmingas ar sumažės diskomfortas. Prieš vaikui leisdami vaistą palaikykite užpildytą švirkštą kambario temperatūroje 15–30 minučių, atokiau nuo tiesioginių saulės spindulių.
- **Nenuimkite** adatos gaubto nuo užpildyto švirkšto, kol nesate pasiruošę leisti vaistą.

Kad išvengtumėte susižalojimo, visada laikykite užpildytą švirkštą už cilindro.

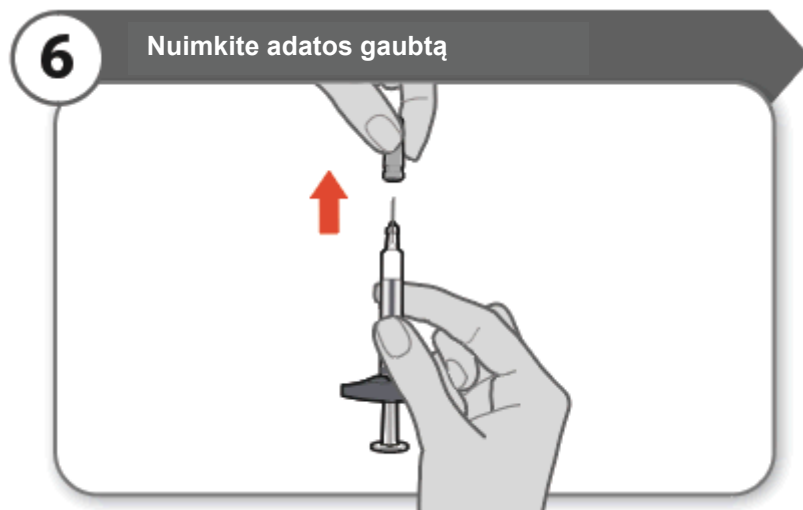


- Gerai apžiūrėkite vaiko vaistą, matomą langelyje.
- Atsargiai pakreipkite užpildytą švirkštą pirmyn atgal ir patikrinkite vaistą.
- **Nekratykite** užpildyto švirkšto. Kratydami galite sugadinti vaiko vaistą.
- Įsitikinkite, kad vaistas užpildytame švirkšte yra skaidrus ir bespalvis arba labai šviesiai rusvas; jame nėra nuosėdų arba dalelių. Vienas ar daugiau oro burbuliukų langelyje – normalu. **Nemėginkite** šalinti oro burbuliukų.

Jeigu turite daugiau klausimų apie vaiko vaistą, kreipkitės į vaiko gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.

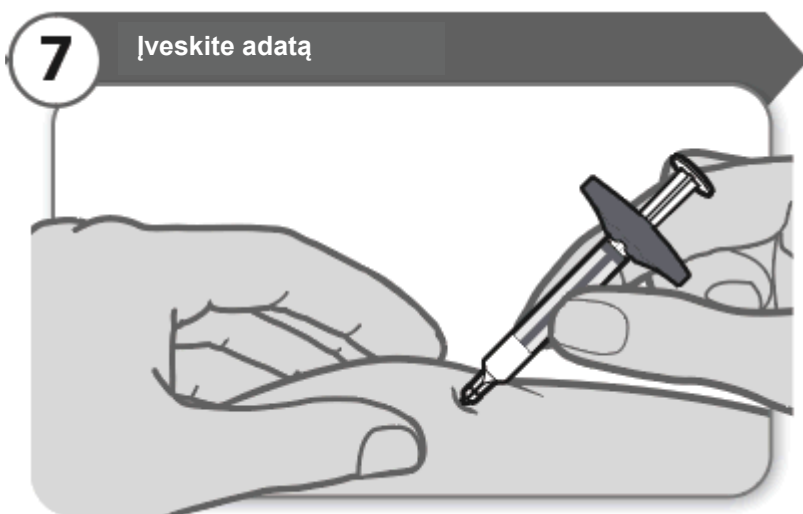


- Kiekvienai vaiko injekcijai pasirinkite kitą vietą.
- **Neleiskite** vaisto į kaulėtas sritis arba sritis, kur vaiko oda pamėlusė, paraudusi, skausminga (jautri) arba sukietėjusi. Venkite leisti vaistą į sritis, kuriose yra randų arba strijų.
 - Jeigu vaikas serga psoriaze, **neleiskite** vaisto tiesiai į pakilusias, sustorėjusias, raudonas ar pleiskanotas dėmes ar pažeidimus ant vaiko odos.
- **Neleiskite** vaisto per vaiko drabužius.
- Nuvalykite injekcijos vietą alkoholiu suvilgytu tamponu.
- Palaukite, kol injekcijos vieta išdžius.



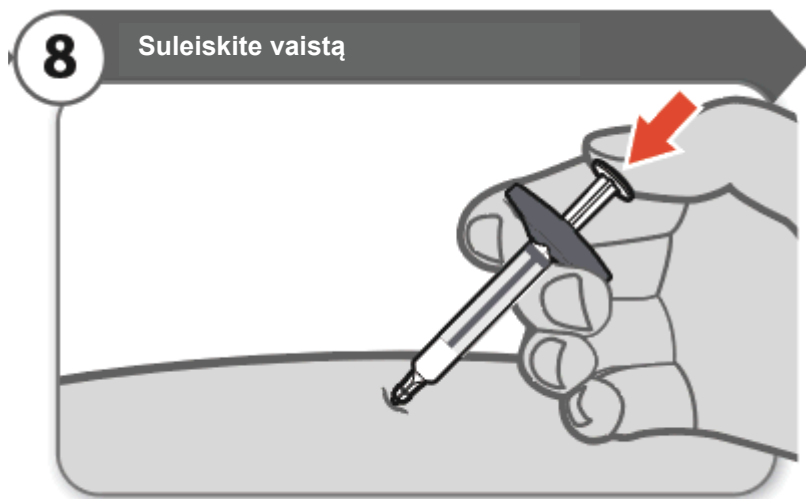
- Laikykite užpildytą švirkštą suėmę už švirkšto cilindro. Kai pasiruošite leisti vaistą, nuimkite adatos gaubtą atsargiai traukdami tiesiai, tolyn nuo savo kūno.
- Normalu, kad nuėmus adatos gaubtą ant adatos smaigalio matosi keli vaisto lašai.
- Išmeskite adatos gaubtą į aštrių atliekų talpyklę.

Pastaba. Atsargiai elkitės su užpildytu švirkštu, kad netyčia nesusižeistumėte įsidūrę adata.

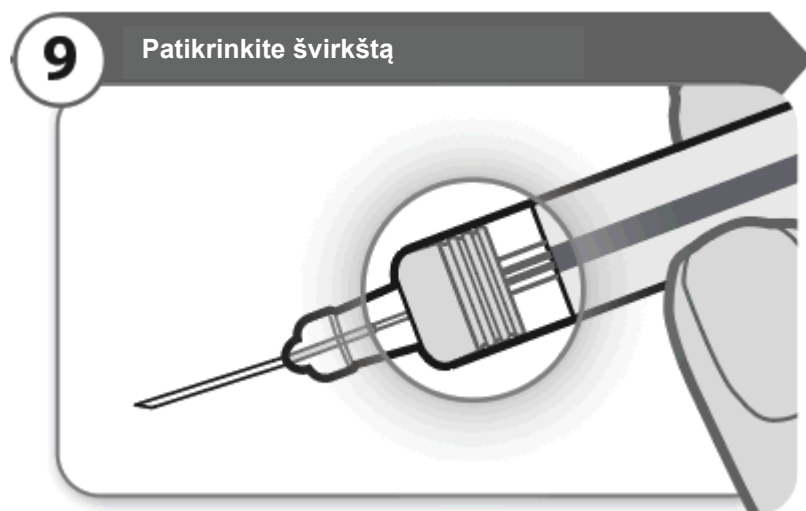


- Švelniai suimkite odos klostę nuvalytoje injekcijos vietos srityje.
- Įveskite visą adatą į odą 45 laipsnių kampų, kaip parodyta.
- Įvedę adatą, atleiskite suimtą odą.

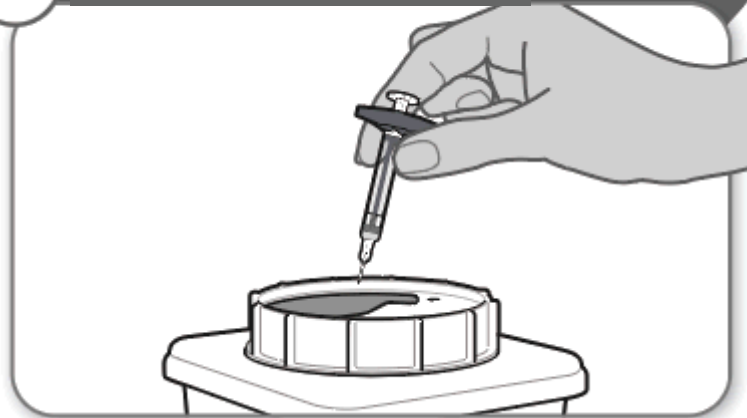
Svarbu: nebeskite adatos į vaiko odą pakartotinai. Jeigu adata jau buvo įbesta į odą, o Jūs persigalvotumėte dėl injekcijos vietos, Jums reikės pakaitinio užpildyto švirkšto.



- Lėtai ir tolygiai spausdami stumkite stūmoklio kotą žemyn iki galo, kol cilindras bus tuščias. Paprastai dozė suleidžiama per 2–5 sekundes.
Pastaba. Iki galo nuspaudus stūmoklį rekomenduojama palaikyti užpildytą švirkštą odoje dar 5 sekundes.
- Ištraukite adatą iš odos pakreiptą tuo pačiu kampu, kaip ir įvedėte.



- Patikrinkite, ar užpildytame švirkšte visiškai neliko vaiko vaisto.
- **Jokiu būdu negalima įbesti adatos dar kartą.**
- **Jokiu būdu negalima vėl uždėti adatos gaubto.**
Pastaba. Jeigu pilkasis kamštis nėra parodytoje padėtyje, gali būti, kad vaikui suleidote ne visą vaistą. Nedelsdami kreipkitės į vaiko gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.

10**Išmeskite naudotą švirkštą**

- Iškart išmeskite švirkštą, kaip nurodė vaiko gydytojas, slaugytojas arba vaistininkas ir laikydamiesi vietos sveikatos ir saugumo teisės aktų.

11**Po injekcijos**

- Gerai apžiūrėkite vaiko injekcijos vietą. Jeigu matote kraujo, švarių vatos gumuliuku ar marlės tamponu lengvai paspaudę palaikykite ant injekcijos vietos kelias sekundes.
- **Netrinkite** injekcijos vietos.
Pastaba. Nenaudotus švirkštus laikykite šaldytuve, gamintojo dėžutėje.

Žiūrėkite

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Amsparity 40 mg/0,8 ml injekcinis tirpalas adalimumabas (*adalimumabum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jūsų vaikui pradėdant vartoti šį vaistą, nes jame pateikiama svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jūsų vaiko gydytojas taip pat Jums duos paciento priminimo kortelę su svarbia saugumo informacija, kurią turite žinoti prieš skiriant Jūsų vaikui Amsparity ir gydymo Amsparity metu. Šią paciento priminimo kortelę turėkite su savimi arba ją turi turėti Jūsų vaikas.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į vaiko gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų vaiko).
- Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į vaiko gydytoją arba vaistininką (žr. 4 skyrių).

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Amsparity ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš pradėdant Jūsų vaikui vartoti Amsparity
3. Kaip vartoti Amsparity
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Amsparity
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Amsparity ir kam jis vartojamas

Amsparity sudėtyje yra veikliosios medžiagos adalimumabo – vaisto, veikiančio Jūsų vaiko organizmo imuninę (gynybos) sistemą.

Amsparity skirtas toliau išvardytoms uždegiminėms ligoms gydyti:

- jaunatviniam idiopatiniam poliartritui;
- su entezitu susijusiam artritui vaikams;
- plokštelinei psoriazei vaikams;
- supūliavusiam hidradenitui paaugliams;
- Krono ligai vaikams;
- opiniam kolitui vaikams;
- uveitui vaikams.

Amsparity veiklioji medžiaga adalimumabas yra monokloninis antikūnas. Monokloniniai antikūnai – tai tokie baltymai, kurie rišasi su tam tikru taikiniu organizme.

Adalimumabo taikiny yra kitas baltymas, vadinamas naviko nekrozės faktoriumi (TNF α), kuris yra imuninės (gynybos) sistemos dalis ir kurio padaugėja sergant aukščiau išvardytomis uždegiminėmis ligomis. Amsparity, susijungęs su TNF α , blokuoja jo veikimą ir mažina šių ligų keliamą uždegiminį procesą.

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas – tai uždegiminė sąnarių liga, paprastai išsivystanti vaikystėje.

Amsparity skirtas nuo 2 iki 17 metų amžiaus vaikams ir paaugliams jaunatviniam idiopatiniam poliartritui gydyti. Jūsų vaikui pirmiausiai galėjo būti skirta kitų ligos eigą keičiančių vaistų, pavyzdžiui metotreksato. Jeigu šių vaistų poveikis nepakankamas, Jūsų vaiko jaunatviniam idiopatiniam poliartritui gydyti bus skirta Amsparity.

Su entezitu susijęs artritas vaikams

Su entezitu susijęs artritas vaikams – tai uždegiminė sąnarių ir vietų, kuriose sausgyslės jungiasi prie kaulo, liga.

Amsparity skirtas nuo 6 iki 17 metų amžiaus vaikams ir paaugliams su entezitu susijusiam artritui gydyti. Jūsų vaikui pirmiausiai galėjo būti skirta kitų ligos eigą keičiančių vaistų, pavyzdžiui, metotreksato. Jeigu šių vaistų poveikis nepakankamas, Jūsų vaiko su entezitu susijusiam artritui gydyti bus skirta Amsparity.

Plokštelinė psoriazė vaikams

Plokštelinė psoriazė – tai uždegiminė odą pažeidžianti liga, kuria sergant ant odos atsiranda raudonų sluoksniuotų su plutele ir padengtų sidabriniais žvynais plotų. Plokštelinė psoriazė gali paveikti ir nagus, dėl to jie ima trupėti, sustorėja ir atstoja nuo nago guolio, o tai gali būti skausminga. Manoma, kad psoriazė sukelia organizmo imuninės sistemos sutrikimas, dėl ko padidėja odos ląstelių gamyba.

Amsparity skirtas sunkiai lėtinei plokštelinei psoriazei gydyti nuo 4 iki 17 metų amžiaus vaikams ir paaugliams, kuriems ant odos tepami vaistai ir gydymas UV spinduliais buvo neveiksmingi arba netiko.

Supūliavęs hidradenitas paaugliams

Supūliavęs hidradenitas (kartais vadinamas pūlingu prakaito liaukų uždegimu) – tai ilgalaikė ir dažnai skausminga uždegiminė odos liga. Ji gali pasireikšti tokiais simptomais kaip skausmingi mazgeliai (gumbai) ir abscesai (votys), iš kurių gali skirtis pūliai. Dažniausiai paveikiamos tam tikros odos vietos, pvz., oda po krūtimis, pažastys, vidinė šlaunų pusė, kirkšnys ir sėdmenys. Pažeistose vietose taip pat gali likti randų.

Amsparity skirtas nuo 12 metų amžiaus paaugliams supūliavusiam hidradenitui gydyti. Amsparity gali sumažinti vaiko turimų mazgelių ir abscesų skaičių ir skausmą, kuris dažnai būna susijęs su liga. Jūsų vaikui pirmiausia gali paskirti kitų vaistų. Jeigu šių vaistų poveikis nepakankamas, Jūsų vaikui skirs Amsparity.

Krono liga vaikams

Krono liga – tai uždegiminė virškinimo trakto liga.

Amsparity skirtas nuo 6 iki 17 metų amžiaus vaikams ir paaugliams Krono ligai gydyti.

Jeigu Jūsų vaikas serga Krono liga, jis iš pradžių bus gydomas kitais vaistais. Jeigu šie vaistai neveikia tinkamai, Krono ligos požymiams ir simptomams palengvinti Jūsų vaikui bus skirtas Amsparity.

Opinis kolitas vaikams

Opinis kolitas yra uždegiminė storosios žarnos liga. Amsparity yra vartojamas vaikams nuo 6 iki 17 metų, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkiu opiniu kolitu, gydyti. Jūsų vaikui pirmiausiai gali būti skirti kiti vaistai. Jei šie vaistai neveiks tinkamai, Jūsų vaikui bus skirtas Amsparity šios ligos požymiams ir simptomams malšinti.

Uveitas vaikams

Neinfekcinis uveitas – tai uždegiminė liga, paveikianti tam tikras akies dalis. Dėl šio uždegimo gali pablogėti rega ir (arba) akyje atsirasti drumzlių (juodų taškelį ar plonų linijų, judančių regos lauke). Amsparity veikia mažindamas šį uždegimą.

Amsparity skiriamas vyresniems kaip 2 metų vaikams ir paaugliams, sergantiems lėtiniu neinfekciniu uveitu su uždegimu, paveikiančiu priekinę akies dalį, gydyti.

Jūsų vaikui pirmiausiai galėjo būti skirta kitų vaistų. Jeigu šių vaistų poveikis nepakankamas, ligos požymiams ir simptomams sumažinti Jūsų vaikui bus paskirta Amsparity.

2. Kas žinotina prieš pradedant Jūsų vaikui vartoti Amsparity

Amsparity vartoti negalima

- Jeigu Jūsų vaikui yra alergija adalimumabui ar bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- Jeigu Jūsų vaikas serga sunkia infekcine liga, įskaitant aktyvią tuberkuliozę, sepsį (kraujo užkrėtimą) arba oportunistinę infekciją (neįprastos infekcinės ligos, susijusios su nusilpusia imunine sistema). Svarbu pasakyti vaiko gydytojui, jeigu vaikui atsirado infekcijų simptomų, tokių kaip karščiavimas, žaizdos, nuovargis, dantų problemos (žr. skyrių „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).
- Jeigu Jūsų vaikui yra vidutinio sunkumo arba sunkus širdies nepakankamumas. Svarbu pasakyti vaiko gydytojui, jeigu vaikas turėjo arba turi sunkią širdies ligą (žr. skyrių „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su vaiko gydytoju ar vaistininku prieš jam pradedant vartoti Amsparity.

Svarbu, kad Jūs ir vaiko gydytojas užrašytumėte Jūsų vaiko vaisto pavadinimą ir serijos numerį.

Alerginės reakcijos

- Jeigu Jūsų vaikui pasireiškia alerginės reakcijos, kurių simptomai yra spaudimas krūtinėje, švokštimas, svaigulys, tinimas arba bėrimas – daugiau Amsparity leisti negalima. Nedelsdami kreipkitės į vaiko gydytoją, nes retais atvejais šios reakcijos gali būti pavojingos gyvybei.

Infekcijos

- Jeigu Jūsų vaikas serga infekcine liga, įskaitant ilgalaikę infekciją arba lokalizuotą infekciją (pvz., kojos opa), prieš vaikui pradedant vartoti Amsparity pasitarkite su vaiko gydytoju. Jeigu abejojate, kreipkitės į vaiko gydytoją.
- Jūsų vaikas, vartodamas Amsparity, gali daug greičiau susirgti infekcine liga. Ši rizika gali padidėti, jeigu Jūsų vaikas serga plaučių ligomis. Šios infekcijos gali būti pavojingos ir tai gali būti tuberkuliozė; virusų, grybelių, parazitų arba bakterijų sukeltos infekcijos arba kitos oportunistinės infekcijos (sukeltos paprastai neinfekcinių mikroorganizmų) ir sepsis (kraujo užkrėtimas). Retais atvejais šios infekcijos gali būti pavojingos gyvybei. Svarbu pasakyti vaiko gydytojui, jeigu vaikas sukarščiavo, atsirado žaizdų, nuovargis ar dantų problemų. Vaiko gydytojas gali patarti laikinai sustabdyti Amsparity vartojimą.

Tuberkuliozė (TB)

- Kadangi gauta pranešimų apie tuberkuliozės atvejus pacientams, vartojusiems adalimumabą, prieš skirdamas Amsparity gydytojas ištirs Jūsų vaiką, ar nėra tuberkuliozės požymių ir simptomų. Gydytojas atliks išsamų medicininį vertinimą, įskaitant vaiko ligos istorijos peržiūrą ir atrenkamojo tikrinimo testus (pavyzdžiui, krūtinės ląstos rentgenogramą ir tuberkulino testą).

Informacija apie šių tyrimų atlikimą ir rezultatus turi būti įrašyta Jūsų vaiko paciento priminimo kortelėje.

- Labai svarbu pasakyti vaiko gydytojui, jeigu vaikas buvo sirgęs tuberkulioze arba artimai bendravo su sergančiu tuberkulioze žmogumi. Jeigu Jūsų vaikas serga aktyvia tuberkulioze, Amsparity jam vartoti negalima.
- Gydomo metu gali išsivystyti tuberkuliozė, net jeigu Jūsų vaikui taikytas profilaktinis tuberkuliozės gydymas.
- Jeigu gydantis ar po gydymo atsiranda tuberkuliozės simptomų (pavyzdžiui, nepraeinantis kosulys, mažėja kūno svoris, energijos stygius, nedidelis karščiavimas) ar kitos infekcijos požymių, nedelsdami pasakykite vaiko gydytojui.

Kelioninė ir (arba) pasikartojanti infekcija

- Pasakykite vaiko gydytojui, jeigu vaikas gyveno arba keliavo vietovėse, kuriose pasitaiko endeminių (regionui būdingų) grybelinių infekcijų, tokių kaip histoplazmozė, kokcidioidomikozė arba blastomikozė.
- Pasakykite vaiko gydytojui, jeigu vaikui pasitaiko pasikartojančių infekcijų arba kitų sutrikimų, didinančių infekcijų riziką.
- Gydomo Amsparity metu Jūs ir vaiko gydytojas turite kreipti ypatingą dėmesį į infekcijos požymius. Svarbu pasakyti vaiko gydytojui, jeigu vaikui pasireiškė infekcijos simptomų, tokių kaip karščiavimas, žaizdos, nuovargis arba dantų problemos.

Hepatitis B

- Pasakykite vaiko gydytojui, jeigu vaikas yra hepatito B viruso (HBV) nešiotojas, jeigu jis serga aktyvia HBV infekcija arba jeigu manote, kad jam kyla rizika užsikrėsti HBV. Vaiko gydytojas patikrins Jūsų vaiką dėl HBV. Adalimumabas gali suaktyvinti HBV infekciją žmonėms, kurie yra viruso nešiotojai. Tam tikrais retai pasitaikančiais atvejais, ypač jeigu vaikas vartoja kitų imuninę sistemą slopinančių vaistų, pakartotinis HBV infekcijos suaktyvėjimas gali būti pavojingas gyvybei.

Operacijos ar dantų gydymas

- Jeigu vaikui numatyta atlikti chirurginę operaciją arba dantų procedūras, pasakykite vaiko gydytojui, kad vaikas vartoja Amsparity. Vaiko gydytojas gali patarti laikinai sustabdyti Amsparity vartojimą.

Demielinizuojanti liga

- Jeigu Jūsų vaikas serga arba jam išsivysto demielinizuojanti liga (liga, pažeidžianti nervus izoliuojantį sluoksnį, kaip antai išsėtinė sklerozė), vaiko gydytojas nuspręs, ar vaikui galima skirti Amsparity arba tęsti gydymą juo. Nedelsdami pasakykite vaiko gydytojui, jeigu vaikui pasireiškia tokie simptomai kaip regos pokyčiai, rankų ar kojų silpnumas arba bet kurios kūno dalies nutirpimas ar dilgčiojimas.

Skiepijimas

- Tam tikrose vakcinose yra gyvų, tačiau susilpnintų ligą sukeliančių bakterijų arba virusų, galinčių sukelti infekcijas; tokiomis vakcinomis skiepytis negalima gydymo Amsparity metu. Prieš skiepydami vaiką bet kuria vakcina, pasitarkite su vaiko gydytoju. Jeigu yra galimybė, vaikus patartina paskiepyti visais jiems pagal amžių rekomenduojamais skiepais pagal galiojančią

skiepy kalendorių prieš pradėdant gydyti Amsparity. Jeigu Jūsų duktė vartojo Amsparity nėštumo metu, jos kūdikiui gali kilti didesnė rizika susirgti infekcine liga maždaug penkis mėnesius nuo paskutinės Amsparity dozės, kurią ji gavo nėštumo metu. Svarbu, kad pasakytumėte jos kūdikio gydytojams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad ji vartojo Amsparity nėštumo metu, kad jie galėtų nuspręsti, kada skiepyti jos kūdikį.

Širdies nepakankamumas

- Svarbu pasakyti vaiko gydytojui, jeigu vaikas sirgo arba serga sunkia širdies liga. Jeigu vaikas turi lengvą širdies nepakankamumą ir jis gydomas Amsparity, vaiko gydytojas turi atidžiai stebėti vaiko širdies nepakankamumo būklę. Jeigu vaikui atsirado naujų arba paūmėjo esami širdies nepakankamumo simptomai (pvz., dusulys ar pėdų tinimas), nedelsdami kreipkitės į vaiko gydytoją.

Karščiavimas, kraujosruvos, kraujavimas ar išblyškimas

- Tam tikrų pacientų organizme gali gamintis per mažai kraujo ląstelių, kovojančių su infekcijomis arba padedančių sustabdyti kraujavimą. Jeigu vaikas ėmė karščiuoti ir temperatūra nekrenta, greitai atsiranda mėlynių ar lengvai prasideda kraujavimas ar jeigu vaikas atrodo labai išblyškęs, nedelsdami susisiekite su vaiko gydytoju. Gali būti, kad vaiko gydytojas nutars nutraukti gydymą.

Vėžys

- Labai retais atvejais pranešta apie tam tikros rūšies vėžį, išsivysčiusį adalimumabą arba kitus TNF α blokatorius vartojantiems vaikams ir suaugusiems. Žmonėms, sergantiems sunkesnės formos reumatoidiniu artritu ilgesnį laiką, gali kilti didesnė nei vidutinė rizika susirgti limfoma ir leukemija (tam tikrų rūšių vėžiu, pažeidžiančiu kraujo ląsteles ir kaulų čiulpus). Jeigu Jūsų vaikas vartoja Amsparity, gali padidėti rizika susirgti limfoma, leukemija arba kitu vėžiu. Retais atvejais adalimumabą vartojantys pacientai susirgo nedažnai pasitaikančio ir sunkaus tipo limfoma. Kai kurie tų pacientų taip pat vartojo vaistus azatiopriną arba merkaptopuriną. Jeigu Jūsų vaikas kartu su Amsparity vartoja azatiopriną arba merkaptopuriną, pasakykite vaiko gydytojui.
- Be to, adalimumabą vartojantiems pacientams pasitaikė nemelanominio odos vėžio atvejų. Jeigu gydymo metu arba po jo ant odos atsiranda naujų pažeidimų arba jeigu pakinta esamų pažeidimų išvaizda, pasakykite vaiko gydytojui.
- Tam tikros rūšies plaučių liga, vadinama lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), sergančius pacientus gydant kitu TNF α blokatoriumi nustatyta kitų rūšių (ne limfomos) vėžio atvejų. Jeigu Jūsų vaikas serga LOPL arba daug rūko, turite aptarti su vaiko gydytoju, ar vaikui tinka gydymas TNF α blokatoriumi.

Autoimuninė liga

- Retais atvejais gydymas Amsparity gali sukelti į vilkligę panašų sindromą. Susisiekite su vaiko gydytoju, jeigu pasireiškia tokie simptomai kaip nepraeinantis nepaaiškinamas bėrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas arba nuovargis.

Kiti vaistai ir Amsparity

Jeigu Jūsų vaikas vartoja ar neseniai vartojo kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite vaiko gydytojui arba vaistininkui.

Amsparity galima vartoti kartu su metotreksatu arba tam tikrais ligos eigą modifikuojančiais vaistais nuo reumato (pavyzdžiui, sulfasalazinu, hidroksichlorokvinu, leflunomidu ir injekciniais aukso

preparatais), kortikosteroidais arba skausmą malšinančiais vaistais, įskaitant nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU).

Dėl padidėjusios sunkios infekcijos rizikos Jūsų vaikui negalima vartoti Amsparity su vaistais, kuriuose yra veikliosios medžiagos anakinros ar abatacepto. Adalimumabo, kaip ir kitų TNF - antagonistų, nepatartina vartoti kartu su anakinra arba abataceptu dėl galimos padidėjusios rizikos susirgti infekcine liga, įskaitant pavojingas infekcijas, ir dėl kitos galimos farmakologinės sąveikos. Jeigu turite klausimų, kreipkitės į vaiko gydytoją.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jūsų duktė turi taikyti tinkamą kontracepcijos metodą nėštumui išvengti Amsparity vartojimo metu ir dar mažiausiai 5 mėnesius po paskutiniosios šio vaistinio preparato dozės.

Jeigu Jūsų duktė nėščia, mano, kad galbūt yra nėščia arba planuoja pastoti, tai pasitarkite su jos gydytoju dėl šio vaisto vartojimo.

Amsparity nėštumo metu galima vartoti, tik jeigu būtinai reikia.

Remiantis nėščiųjų tyrimu, nėštumo metu adalimumabą vartojusias moteris palyginus su ta pačia liga sirgusiomis bet adalimumabo nevartojusiomis moterimis, padidėjusios apsigimimų rizikos nepastebėta.

Amsparity galima vartoti žindymo laikotarpiu.

Jeigu Jūsų duktė vartoja Amsparity nėštumo metu, jos kūdikiui gali kilti didesnė rizika susirgti infekcine liga. Svarbu, kad prieš skiepijant kūdikį pasakytumėte jos kūdikio gydytojui ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad ji vartoja Amsparity nėštumo metu. Daugiau informacijos apie skiepijimą žiūrėkite skyriuje „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Amsparity gali silpnai veikti Jūsų vaiko gebėjimą vairuoti, važiuoti dviračiu ar valdyti mechanizmus. Vartojant Amsparity gali pasireikšti patalpos sukimosi pojūtis (vertigo tipo svaigulys) ir regos sutrikimų.

Amsparity sudėtyje yra polisorbato 80

Šio vaisto 0,8 ml vienadoziame flakone yra 0,16 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,2 mg/ml polisorbato 80. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei Jūsų vaikui nustatyta alergija, pasakykite gydytojui.

Amsparity sudėtyje yra natrio

Šio vaisto 0,8 ml dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Amsparity

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė vaiko gydytojas, slaugytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į vaiko gydytoją, slaugytoją arba vaistininką. Jeigu Jūsų vaikui reikia kitokios dozės, vaiko gydytojas gali skirti kitokio stiprumo Amsparity.

Amsparity leidžiamas po oda (injekcija po oda).

Vaikai ir paaugliai, sergantys jaunatviniu idiopatinio poliartritu

Nuo 2 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys nuo 10 kg iki mažiau kaip 30 kg

Rekomenduojama Amsparity dozė yra 20 mg kas antrą savaitę.

Nuo 2 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys 30 kg arba daugiau

Rekomenduojama Amsparity dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.

Vaikai ir paaugliai, sergantys su entezitu susijusiu artritu

Nuo 6 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys nuo 15 kg iki mažiau kaip 30 kg

Rekomenduojama Amsparity dozė yra 20 mg kas antrą savaitę.

Nuo 6 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys 30 kg arba daugiau

Rekomenduojama Amsparity dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.

Vaikai ir paaugliai, sergantys psoriaze

4–17 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys nuo 15 kg iki mažiau kaip 30 kg

Rekomenduojama Amsparity dozė yra 20 mg pradinė dozė, po kurios praėjus savaitei skiriama 20 mg. Vėliau įprastinė dozė yra 20 mg kas antrą savaitę.

4–17 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys 30 kg arba daugiau

Rekomenduojama Amsparity dozė yra 40 mg pradinė dozė, po kurios praėjus savaitei skiriama 40 mg. Vėliau įprastinė dozė yra 40 mg dozė kas antrą savaitę.

12–17 metų amžiaus paaugliai, sergantys supūliavusiu hidradenitu ir sveriantys 30 kg ir daugiau

Rekomenduojama pradinė Amsparity dozė yra 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą), po to vartojant po 40 mg kas antrą savaitę, pradedant nuo sekančios savaitės. Jeigu ši dozė nepakankamai veiksminga, gydytojas gali ją padidinti iki 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Rekomenduojama kasdien pažeistas vietas plauti antiseptiniu plovikliu.

Vaikai ir paaugliai, sergantys Krono liga

6–17 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys mažiau kaip 40 kg

Įprastas dozavimo režimas yra 40 mg pradinė dozė, po kurios praėjus dviem savaitėms vartojama 20 mg. Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, vaiko gydytojas gali skirti pradinę 80 mg dozę (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą), po kurios praėjus dviem savaitėms vartojama 40 mg.

Vėliau įprastinė dozė yra 20 mg kas antrą savaitę. Jeigu ši dozė nepakankamai veiksminga, vaiko gydytojas gali padidinti vartojimo dažnį iki 20 mg kiekvieną savaitę.

6–17 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys 40 kg arba daugiau

Įprastas dozavimo režimas yra 80 mg pradinė dozė (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą), po kurios praėjus dviem savaitėms vartojama 40 mg. Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, vaiko gydytojas gali skirti pradinę 160 mg dozę (keturios 40 mg injekcijos per vieną parą arba dvi 40 mg injekcijos per parą dvi paras iš eilės), po kurios praėjus dviem savaitėms vartojama 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per parą).

Vėliau įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę. Jeigu ši dozė nepakankamai veiksminga, vaiko gydytojas gali ją padidinti iki 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Opiniu koltu sergantys vaikai ir paaugliai

Vaikai ir paaugliai nuo 6 metų, sveriantys mažiau kaip 40 kg

Įprasta pradinė Amsparity dozė yra 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą), po dviejų savaitių skiriama 40 mg (viena 40 mg injekcija). Vėliau įprasta dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.

Pacientai, kuriems sueina 18 metų, kai jie vartoja 40 mg kas antrą savaitę, turėtų tęsti jiems skirtos dozės vartojimą.

Vaikai ir paaugliai nuo 6 metų, sveriantys 40 kg arba daugiau

Įprasta pradinė Amsparity dozė yra 160 mg (keturios 40 mg injekcijos per vieną parą arba dvi 40 mg injekcijos per parą dvi paras iš eilės), po dviejų savaitių skiriama 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą). Vėliau įprasta dozė yra 80 mg kas antrą savaitę.

Pacientai, kuriems sueina 18 metų, kai jie vartoja 80 mg kas antrą savaitę, turėtų tęsti jiems skirtos dozės vartojimą.

Nuo 2 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sergantys lėtiniu neinfekciniu uveitu

Nuo 2 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys mažiau kaip 30 kg

Įprastinė Amsparity dozė yra 20 mg kas antrą savaitę kartu su metotreksatu.

Vaiko gydytojas taip pat gali skirti pradinę 40 mg dozę, kuri gali būti vartojama likus savaitei iki įprastinės dozės vartojimo pradžios.

Nuo 2 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys 30 kg arba daugiau

Įprastinė Amsparity dozė yra 40 mg kas antrą savaitę kartu su metotreksatu.

Vaiko gydytojas taip pat gali skirti pradinę 80 mg dozę, kuri gali būti vartojama likus savaitei iki įprastinės dozės vartojimo pradžios.

Vartojimo metodas ir būdas

Amsparity vartojamas leidžiant po oda (poodinė injekcija).

Išsamūs nurodymai, kaip suleisti Amsparity, pateikti skyriuje „Vartojimo instrukcija“.

Ką daryti pavartojus per didelę Amsparity dozę?

Jeigu vaikui netyčia suleidote didesnę turį Amsparity skysčio arba jeigu suleidote Amsparity dažniau, nei reikia, praneškite vaiko gydytojui arba vaistininkui ir nurodykite, kad vaikas gavo vaisto daugiau, nei reikia. Visada su savimi pasiimkite vaisto išorinę dėžutę arba flakoną, net jeigu jie tušti.

Ką daryti pavartojus per mažą Amsparity dozę?

Jeigu netyčia vaikui suleidote mažesnę turį Amsparity skysčio arba jeigu vaikui suleidote Amsparity rečiau, nei reikia, praneškite vaiko gydytojui arba vaistininkui ir nurodykite, kad vaikas gavo vaisto mažiau, nei reikia. Visada su savimi pasiimkite vaisto išorinę dėžutę arba flakoną, net jeigu jie tušti.

Pamiršus pavartoti Amsparity

Jeigu pamiršote savo vaikui suleisti Amsparity, kitą Amsparity dozę suleiskite iš karto prisiminę. Paskui tolesnę dozę vaikui suleiskite tą dieną, kuri nustatyta pagal pradinį dozavimo grafiką, neatsižvelgdami į tai, kad buvote pamiršę dozę.

Vaikui nustojus vartoti Amsparity

Sprendimą nutraukti Amsparity vartojimą turite aptarti su savo vaiko gydytoju. Sustabdžius gydymą vaikui vėl gali pasireikšti ligos simptomai.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į vaiko gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Dauguma šių reiškinių yra lengvi arba vidutinio sunkumo, tačiau kai kurie jų gali būti sunkūs ir juos reikia gydyti. Šalutinis poveikis gali atsirasti dar bent 4 mėnesius po paskutiniosios Amsparity injekcijos.

Skubiai kreipkitės medicinos pagalbos, jeigu pastebėjote bet kurį iš toliau išvardytų požymių:

- sunkų bėrimą, dilgėlinę arba kitus alerginės reakcijos požymius;
- patinusį veidą, plaštakas, pėdas;
- pasunkėjusį kvėpavimą, rijimą;
- dusulį, pasireiškiantį fizinio aktyvumo metu arba gulantis, arba tinstančias pėdas.

Kuo greičiau pasakykite vaiko gydytojui, jeigu pastebėjote bet kurį nors iš toliau išvardytų požymių:

- infekcijos požymių ir simptomų, kaip antai karščiavimas, negalavimas, žaizdos, dantų problemos, deginimo pojūtis šlapinantis, silpnumo arba nuovargio pojūtis arba kosulys;
- nervų sutrikimo simptomų, kaip antai dilgčiojimas, nutirpimas, vaizdo dvejinimasis arba rankų ar kojų silpnumas;
- odos vėžio požymių, kaip antai odos gumbelis arba atvira negyjanti žaizda;
- požymių ir simptomų, galinčių rodyti kraujo ligas: užsitęsusi karščiavimą, mėlynių atsiradimą, kraujavimą, blyškumą.

Aukščiau aprašyti požymiai ir simptomai gali būti žemiau išvardytų šalutinių poveikių, pastebėtų vartojant adalimumabą, ženklais:

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- reakcijos injekcijos vietoje (įskaitant skausmą, tinimą, paraudimą arba niežulį);
- kvėpavimo takų infekcijos (įskaitant peršalimą, slogą, sinusų uždegimą, plaučių uždegimą);
- galvos skausmas;
- pilvo skausmas;
- pykinimas ir vėmimas;
- bėrimas;
- raumenų arba sąnarių skausmas.

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- sunkios infekcijos (įskaitant kraujo užkrėtimą ir gripą);
- žarnyno infekcijos (įskaitant gastroenteritą);

- odos infekcijos (įskaitant celiulitą ir juosiančiąją pūslelinę);
- ausų infekcijos;
- burnos ertmės infekcijos (įskaitant dantų infekcijas ir burnos opas);
- lytinių takų infekcijos;
- šlapimo takų infekcijos;
- grybelinės infekcijos;
- sąnarių infekcijos;
- gerybiniai augliai;
- odos vėžys;
- alerginės reakcijos (įskaitant sezonines alergijas);
- dehidracija;
- nuotaikos svyravimai (įskaitant depresiją);
- nerimas;
- miego sutrikimas;
- juslių sutrikimai, pavyzdžiui, dilgčiojimas, diegimas arba tirpimas;
- migrena;
- nervų šaknelių užspaudimo simptomai (įskaitant skausmą nugaros apačioje ir kojų skausmą);
- regėjimo sutrikimai;
- akių uždegimas;
- akių vokų uždegimas ir akių tinimas;
- vertigo tipo svaigulys (patalpos sukimosi pojūtis);
- greito širdies plakimo jautimas;
- aukštas kraujospūdis;
- karščio pylimas;
- hematomos (kietas patinimas ir kraujosruva);
- kosulys;
- astma;
- dusulys;
- kraujavimas iš virškinimo trakto;
- dispepsija (nevirškinimas, pilvo pūtimas, rėmuo);
- gastroezofaginio reflukso liga;
- sausumo sindromas (įskaitant akių ir burnos sausumą);
- niežulys;
- niežintis bėrimas;
- kraujosruvos;
- odos uždegimas (pavyzdžiui, egzema);
- kojų ir rankų nagų lūžinėjimas;
- padidėjęs prakaitavimas;
- plaukų slinkimas;
- nauja atsiradusi psoriazė arba psoriazės paūmėjimas;
- raumenų spazmai;
- kraujas šlapime;
- inkstų sutrikimai;
- krūtinės skausmas;
- edema (skysčio susilaikymas kūne, dėl kurio patinsta paveiktas audinys);
- karščiavimas;
- trombocitų kiekio sumažėjimas, dėl ko padidėja kraujavimo ir mėlynių rizika;
- sutrikęs gijimas.

Nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- oportunistinės (neįprastos) infekcijos (įskaitant tuberkuliozę ir kitas infekcijas), kuriomis susergama sumažėjus atsparumui ligoms;
- neurologinės infekcijos (įskaitant virusinį meningitą);

- akių infekcijos;
- bakterinės infekcijos;
- divertikulitas (storosios žarnos uždegimas ir infekcija);
- vėžys, įskaitant limfinę sistemą pažeidžiantį vėžį (limfomą) ir melanomą (tam tikros rūšies odos vėžį);
- imuniteto sutrikimai, galintys paveikti plaučius, odą ir limfmazgius (dažniausiai pasireiškiantys kaip sarkoidozė);
- vaskulitas (kraujagyslių uždegimas);
- tremoras (drebulys);
- neuropatija (nervų pažeidimas);
- insultas;
- vaizdo dvejinimasis akyse;
- apkurimas, zvimimas ausyse;
- nereguliaraus širdies plakimo, lyg būtų praleidžiami dūžiai, jutimas;
- širdies sutrikimai, dėl kurių gali pasidaryti sunku kvėpuoti ar pradėti tinti kulkšnys;
- miokardo infarktas;
- didžiųjų kraujagyslių sienelių išsiplėtimas, venų uždegimas ir trombozė, kraujagyslių užsikimšimas;
- plaučių ligos, dėl kurių gali būti sunku kvėpuoti (įskaitant uždegimą);
- plaučių embolija (plaučių arterijos užsikimšimas);
- pleuros efuzija (nenormalus skysčių kaupimasis pleuroje);
- kasos uždegimas, dėl kurio gali atsirasti stiprūs pilvo ir nugaros skausmai;
- sunkumas ryjant;
- veido edema (veido patinimas);
- tulžies pūslės uždegimas, tulžies akmenligė;
- kepenų suriebėjimas (riebalų sankaupos kepenų ląstelėse);
- naktinis prakaitavimas;
- randai;
- nenormalus raumenų irimas;
- sisteminė raudonoji vilkligė (imuniteto sutrikimas, įskaitant odos, širdies, plaučių, sąnarių ir kitų organų sistemų uždegimą);
- miego sutrikimai;
- impotencija;
- uždegimai.

Retas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių)

- leukemija (vėžys, pažeidžiantis kraują ir kaulų čiulpus);
- sunki alerginė reakcija su šoku;
- išsėtinė sklerozė;
- nervų sutrikimai (kaip antai akies regos nervo uždegimas ir *Guillain-Barré* sindromas, galintis sukelti raumenų silpnumą, nenormalius jautimus, dilgčiojimą rankose ir viršutinėje kūno dalyje);
- širdies darbo sustojimas;
- plaučių fibrozė (plaučių audinio surandėjimas);
- žarnų perforacija (žarnos sienelės prakiurimas);
- hepatitas (kepenų uždegimas);
- hepatito B infekcijos kartotinis suaktyvėjimas;
- autoimuninis hepatitas (nuosavos organizmo imuninės sistemos sukeltas kepenų uždegimas);
- odos vaskulitas (odos kraujagyslių uždegimas);
- *Stevens-Johnson* sindromas (gyvybei pavojinga reakcija, pasireiškianti į gripą panašiais simptomais ir pūsliu bėrimu);
- veido edema (veido patinimas), susijusi su alergine reakcija;
- daugiaformė eritema (uždegiminis odos bėrimas);

- į vilkligę panašus sindromas;
- angioneurozinė edema (atskirų odos sričių patinimas);
- lichenoidinė odos reakcija (rausvai violetinis niežtintis bėrimas).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- hepatospleninė T- ląstelių limfoma (retas kraujo vėžys, kuris dažnai baigiasi mirtimi);
- Merkelio ląstelių karcinoma (odos vėžio rūšis);
- Kapoši sarkoma – retos rūšies vėžys, kuriuo susergama užsikrėtus žmogaus pūslelinės (herpes) – 8 virusu. Kapoši sarkoma dažniausiai pasireiškia kaip rausvi odos pažeidimai.
- kepenų nepakankamumas;
- būklės, vadinamos dermatomiozitu, pablogėjimas (pasireiškia odos bėrimu su kartu pasireiškiančiu raumenų silpnumu);
- padidėjęs kūno svoris (daugumos pacientų svorio padidėjimas buvo mažas).

Tam tikras šalutinis poveikis, stebėtas vartojant adalimumabą, gali būti besimptomis ir gali būti nustatytas tik atlikus kraujo tyrimus. Tai gali būti:

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- mažas baltųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;
- mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;
- padidėjęs lipidų kiekis kraujyje;
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas.

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- didelis baltųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;
- mažas trombocitų skaičius kraujyje;
- padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje;
- nenormalus natrio kiekis kraujyje;
- mažas kalcio kiekis kraujyje;
- mažas fosfatų kiekis kraujyje;
- didelis gliukozės kiekis kraujyje;
- didelis laktatdehidrogenazės kiekis kraujyje;
- autoantikūnai, randami kraujyje;
- mažas kalio kiekis kraujyje.

Nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- padidėjęs bilirubino kiekis (kepenų tyrimas iš kraujo).

Retas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių)

- mažas baltųjų, raudonųjų kraujo kūnelių ir trombocitų skaičius kraujyje.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), pasakykite vaiko gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Amsparity

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Kitos galimos laikymo sąlygos

Kai reikia (pvz., keliaujant), vieną Amsparity flakoną galima laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 30 °C) ne ilgiau kaip 30 parų. Pasirūpinkite, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Kai tik flakonas išimamas iš šaldytuvo ir laikomas kambario temperatūroje, jį **reikia sunaudoti per 30 parų arba išmesti**, net ir tuo atveju, jeigu jis vėl buvo įdėtas į šaldytuvą.

Turite užsirašyti datą, kada flakonas buvo pirmą kartą išimtas iš šaldytuvo, bei datą, kada flakoną reikia išmesti.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaiko gydytojo arba vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Amsparity sudėtis

Veiklioji medžiaga yra adalimumabas.

Pagalbinės medžiagos yra L-histidinas, L-histidino hidrochloridas monohidratas, sacharozė, dinatrio edetatas dihidratas, L-metioninas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo (žr. „Amsparity sudėtyje yra polisorbato 80“ ir „Amsparity sudėtyje yra natrio“ 2 skyriuje).

Amsparity flakono išvaizda ir pakuotės turinys

Amsparity 40 mg injekcinis tirpalas flakonuose tiekiamas kaip sterilus 40 mg adalimumabo tirpalas, ištirpintas 0,8 ml tirpalo.

Amsparity flakonas – tai stiklinis flakonas, kuriame yra skaidraus bespalvio arba labai šviesiai rusvo adalimumabo tirpalo. Vienoje pakuotėje yra 2 dėžutės, kurių kiekvienoje yra 1 flakonas, 1 tuščias sterilus švirkštas, 1 adata, 1 flakono adapteris bei 2 alkoholiu suvilgyti tamponai.

Amsparity gali būti tiekiamas flakone, užpildytame švirkšte ir (arba) užpildytame švirkštiklyje.

Registruotojas

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

Gamintojas

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgija

Arba

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România
Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited
Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

VARTOJIMO INSTRUKCIJA

Nurodymai, kaip paruošti ir suleisti Amsparity:

Toliau paaiškinta, kaip suleisti Amsparity. Atidžiai perskaitykite instrukcijas ir nuosekliai jų laikykitės.

Nemėginkite leisti Amsparity savo vaikui, kol neperskaitėte ir nesupratote vartojimo instrukcijos. Jei Jūsų vaiko gydytojas, slaugytojas ar vaistininkas nuspręstų, kad Amsparity savo vaikui galite suleisti namuose, jus turi išmokyti, kaip teisingai paruošti ir suleisti Amsparity.

Taip pat svarbu pasikalbėti su savo vaiko gydytoju, slaugytoju ar vaistininku ir įsitikinti, kad suprantate Amsparity dozavimo vaikui nurodymus. Kad nepamirštumėte, kada suleisti Amsparity, galite iš anksto pasižymėti kalendoriuje. Jei turite klausimų, kaip teisingai suleisti Amsparity, kreipkitės į vaiko gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.

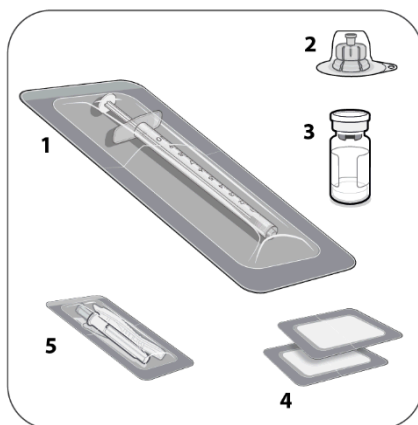
Baigus tinkamą mokymą vaistą galima leisti savarankiškai arba jį suleisti gali kitas asmuo, pvz., šeimos narys arba draugas.

Netinkamai laikantis aprašytų instrukcijų galimas užkrėtimas, dėl kurios vaikas gali susirgti infekcine liga.

Šio injekcinio vaisto negalima maišyti tame pačiame švirkšte ar flakone su kitais vaistais.

1) Pasiruošimas

- Įsitinkinkite, kad tikrai žinote kokį kiekį (tūrį) reikia suleisti. Jeigu tikslios dozės nežinote, **IŠKART SUSTOKITE** ir kreipkitės į vaiko gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.
- Jums reikės specialios talpyklės aštrioms atliekoms, arba kitokios, kurią nurodys vaiko gydytojas, slaugytojas ar vaistininkas. Pasidėkite atliekų talpyklę ant darbo stalo.
- Gerai nusiplaukite rankas.
- Iš kartoninės dėžutės išimkite vieną dėžutę, kurioje yra vienas švirkštas, vienas flakono adapteris, vienas flakonas, du alkoholiu suvilgyti tamponai ir viena adata. Jeigu yra antra dėžutė, skirta kitai injekcijai, nedelsdami padėkite ją į šaldytuvą.
- Pažiūrėkite į galiojimo laiką, kuris nurodytas ant dėžutės. **NENAUDOKITE** nė vienos pirmiau nurodytos priemonės, jeigu praėjusi ant dėžutės pažymėta data.
- Pasidėkite toliau nurodytas priemones ant švaraus paviršiaus, kol kas **NEIŠIMDAMI** jų iš atskirų pakuočių.
 - Vieną 1 ml švirkštą (1)
 - Vieną flakono adapterį (2)
 - Vieną vaikams skirtą Amsparity injekcinį flakoną (3)
 - Du alkoholiu suvilgytus tamponus (4)
 - Vieną adatą (5)

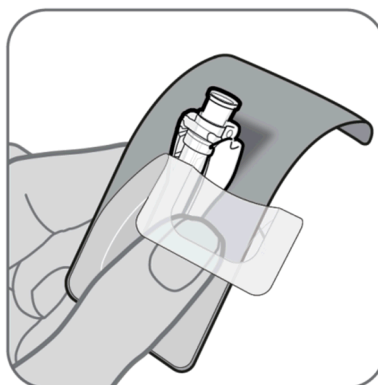


Amsparity yra skaidrus ir bespalvis arba labai šviesiai rusvas skystis, kuriame nėra nuosėdų arba dalelių. **NENAUDOKITE**, jeigu skystyje matote nuosėdų arba dalelių.

2) Amsparity dozės paruošimas injekcijai

Bendrieji nurodymai: **NIEKO NEIŠMESKITE**, kol neatlikote injekcijos.

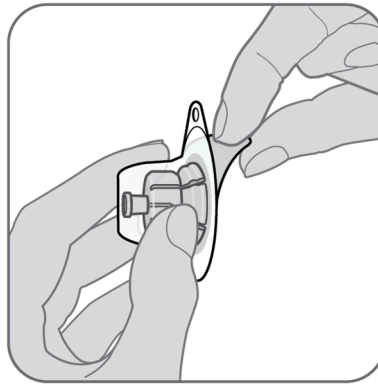
- Iš dalies nuplėšę pakuotės kraštą, esantį arčiausiai geltonos švirkšto jungties, paruoškite adatą. Atplėškite tik tiek, kad pasirodytų geltona švirkšto jungtis. Padėkite pakuotę skaidriąja puse į viršų.



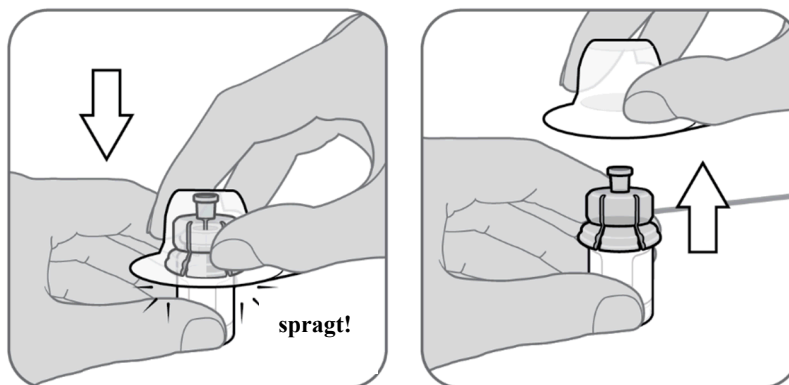
- Nuimkite plastikinį dangtelį nuo flakono, kad atidengtumėte flakono kamščio viršų.



- Alkoholiu suvilgtais tamponais nuvalykite flakono kamštį. **NELIESKITE** flakono kamščio nuvalę jį alkoholiu suvilgytu tamponu.
- Atplėškite flakono adapterio pakuotę, bet neišimkite jo iš pakuotės.



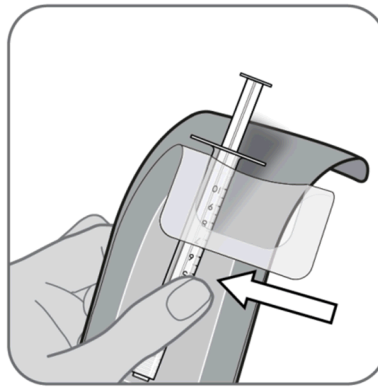
- Laikykite flakoną kamščiu aukštyn.
- Flakono adapteriui tebesant skaidrioje pakuotėje, prijunkite jį prie flakono kamščio spausdami žemyn, kol adapteris spragtelėjęs užsifiksuos.
- Įsitikinę, kad adapteris prijungtas prie flakono, nuimkite pakuotę nuo adapterio.
- Atsargiai padėkite flakoną su adapteriu ant savo švaraus darbo paviršiaus. Būkite atsargūs, kad neapvirstų. **NELIESKITE** flakono adapterio.



- Paruoškite švirkštą iš dalies atplėsdami pakuotę iš tos pusės, kuri yra arčiausiai balto stūmoklio.
- Praplėskite pakuotę tiek, kad atsidendgtų tik baltas stūmoklis, bet neišimkite švirkšto iš pakuotės.
- Laikykite švirkšto pakuotę ir **LĖTAI** ištraukite baltą stūmoklio kotą iki žymos, kuri yra 0,1 ml didesnė už skirtą dozę (pvz., jeigu skirta 0,5 ml dozė, ištraukite stūmoklį iki 0,6 ml). **JOKIU BŪDU** neištraukite stūmoklio virš 0,9 ml žymos, nepriklausomai nuo paskirtos dozės.
- Tūrį iki reikiamos dozės nusistatysite vėlesniame žingsnyje.
- **NEIŠTRAUKITE** balto stūmoklio iš švirkšto visiškai.

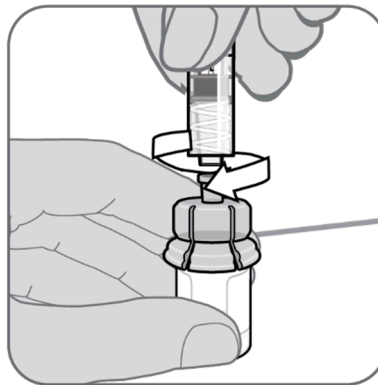
PASTABA

Jeigu baltą stūmoklį visiškai ištraukėte iš švirkšto, išmeskite švirkštą ir susisieki su savo vaiko Amsparity tiekėju, kad pateiktų papildomą švirkštą.
NEBANDYKITE įstumti balto stūmoklio atgal.

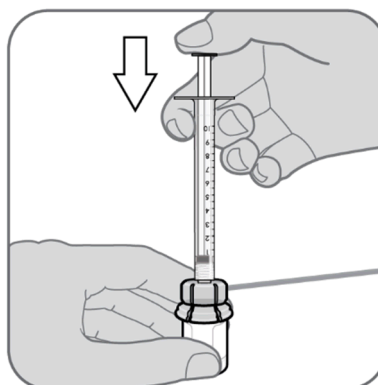


Dozė + 0,1 ml

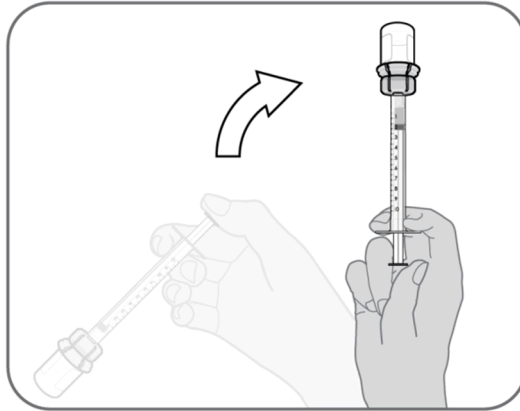
- Ištraukdami švirkštą iš pakuotės, **NELAIKYKITE** už balto stūmoklio. Traukite švirkštą iš pakuotės laikydami už sugraduotos jo dalies. Jokiu būdu **NEGALIMA** padėti švirkšto.
- Tvirtai laikydami flakono adapterį, įveskite švirkšto viršugalį į flakono adapterį ir viena ranka pasukite švirkštą pagal laikrodžio rodyklę, kol jis tvirtai laikysis. **NEPERVERŽKITE**.



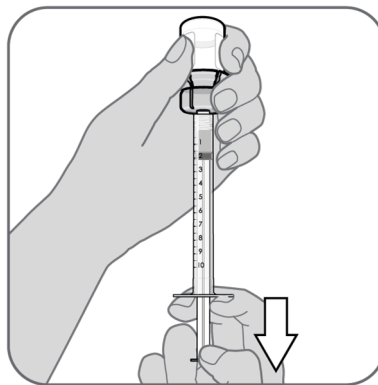
- Laikydami flakoną, įstumkite baltą stūmoklį žemyn iki galo. Šis veiksmas svarbus norint prisitraukti reikiamą dozę.



- Laikydami baltą stūmoklį apverskite flakoną ir švirkštą apatine dalimi aukštyn.



- **LĖTAI** traukite baltą stūmoklį iki žymos, kuri yra 0,1 ml didesnė už paskirtą dozę. Tai svarbu norint pritraukti reikiamą dozę. Paskirtos dozės turį nustatysite 4 žingsnyje „Dozės ruošimas“. Pavyzdžiui, jeigu Jums skirta 0,5 ml dozė, ištraukite baltą stūmoklį iki 0,6 ml žymos. Matysite, kaip skystas vaistas teka iš flakono į švirkštą.



- Stumkite baltą stūmoklį iki galo atgal, kol skystas vaistas vėl subėgs į flakoną. Ir vėl **LĖTAI** traukite baltą stūmoklį iki žymos, kuri yra 0,1 ml didesnė už skirtą dozę. Tai svarbu, kad pritrauktumėte reikalingą vaisto dozę ir kad skystyje nebūtų oro burbuliukų ar oro tarpų. Paskirtos dozės turį nustatysite 4 žingsnyje „Dozės ruošimas“.

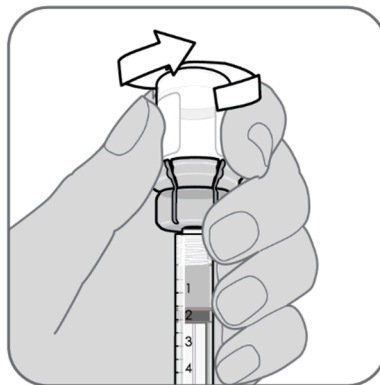


- Jeigu švirkšte esančiame skystyje matote likusių oro burbuliukų ar oro tarpų, galite pakartoti šiuos veiksmus ne daugiau kaip 3 kartus. **NEPURTYKITE** švirkšto.

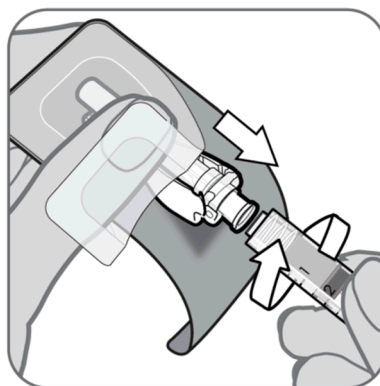
PASTABA:

Jeigu baltą stūmoklį visiškai ištraukėte iš švirkšto, išmeskite švirkštą ir susisieki su savo Amsparity tiekėju, kad pateiktų papildomą švirkštą. **NEBANDYKITE** įstumti balto stūmoklio atgal.

- Tebelaikydami švirkštą statmenai už sugraduotos dalies, nuimkite flakono adapterį su flakonu, atsukdami flakono adapterį kita ranka. Būtinai nuimkite flakono adapterį su flakonu nuo švirkšto. **NELIESKITE** švirkšto viršugalio.



- Jeigu matote didelį oro burbulą ar oro tarpą netoli švirkšto viršugalio, **LĖTAI** spauskite baltą stūmoklį, kol pro švirkšto viršugalį ims sunktis skystis. **NESTUMKITE** balto stūmoklio už reikiamos dozės žymos.
- Pavyzdžiui, jeigu skirta 0,5 ml dozė, **NESTUMKITE** balto stūmoklio už 0,5 ml žymos.
- Patikrinkite, ar švirkšte likęs skysčio kiekis yra ne mažesnis nei skirtoji vaisto dozė. Jeigu likęs tūris mažesnis nei skirtos dozės tūris, **NENAUDOKITE** švirkšto ir kreipkitės į vaiko gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.
- Laisva ranka paimekite adatos pakuotę taip, kad geltona švirkšto jungtis būtų nukreipta žemyn.
- Laikydami švirkštą nukreiptą aukštyn, švirkšto viršugalį įstatykite į geltoną švirkšto jungtį ir pasukite švirkštą, kaip parodyta paveikslėlyje, kol adata tvirtai laikysis. Dabar adata prijungta prie švirkšto.

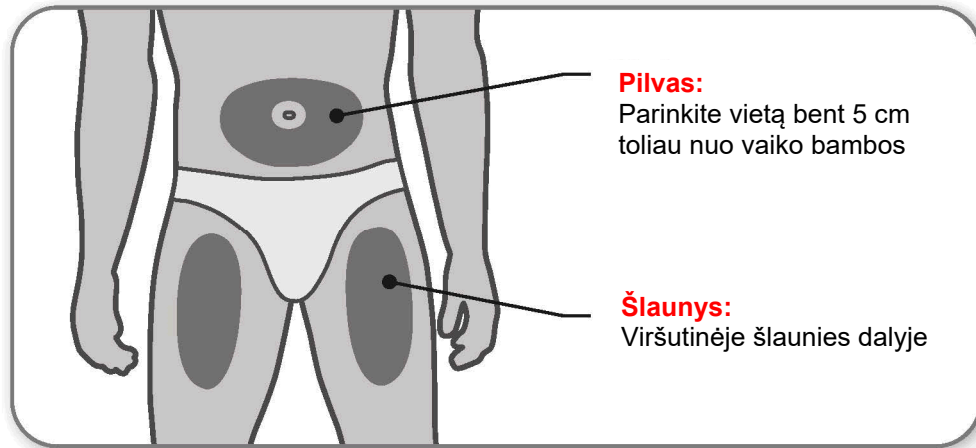


- Nuimkite adatos pakuotę, bet **NENUIMKITE** skaidraus adatos dangtelio.

- Padėkite švirkštą ant švaraus darbo paviršiaus. Tuo pat pradėkite ruošti injekcijos vietą ir dozę.

3) Injekcijos vietos parinkimas ir paruošimas

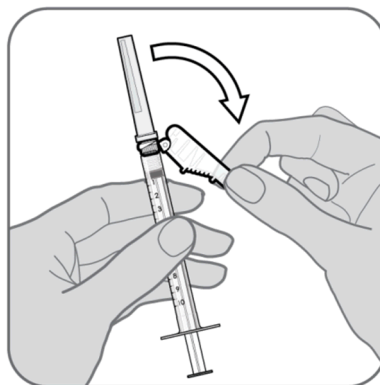
- Pasirinkite vietą ant šlaunies arba pilvo. **NENAUDOKITE** tos pačios vietos, kurią naudojote ankstesnei injekcijai.
- Nauja vieta injekcijai turi būti bent 3 cm atstumu toliau nuo ankstesnės injekcijos vietos.



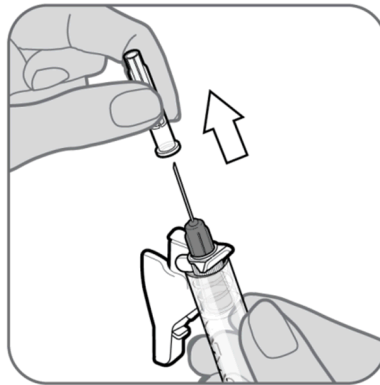
- **NEGALIMA** atlikti injekcijos toje vietoje, kur oda paraudusi, nubrozdinta ar sukietėjusi. Tokie pakitimai gali rodyti, kad yra infekcija, todėl turite susisiekti su vaiko gydytoju.
 - Jeigu vaikas serga psoriaze, neleiskite vaisto tiesiai į pakilusias, sustorėjusias, raudonas ar pleiskanotas dėmes ar pažeidimus ant odos.
- Kad sumažintumėte infekcijos riziką, injekcijos vietą reikia nuvalyti antruoju alkoholiu suvilgytu tamponu. **NELIESKITE** nuvalytos vietos iki injekcijos.

4) Dozės ruošimas

- Paimkite švirkštą, adata nukreipta aukštyn.
- Kita ranka atlenkite rausvą adatos dangtį žemyn link švirkšto.



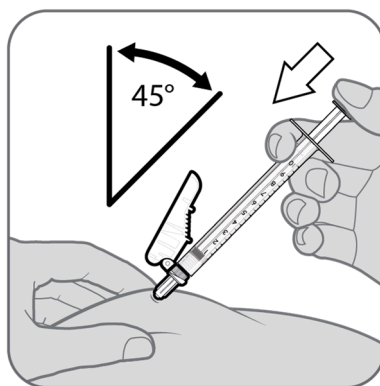
- Nuimkite skaidrų adatos dangtelį, traukdami jį kita ranka tiesiai aukštyn.



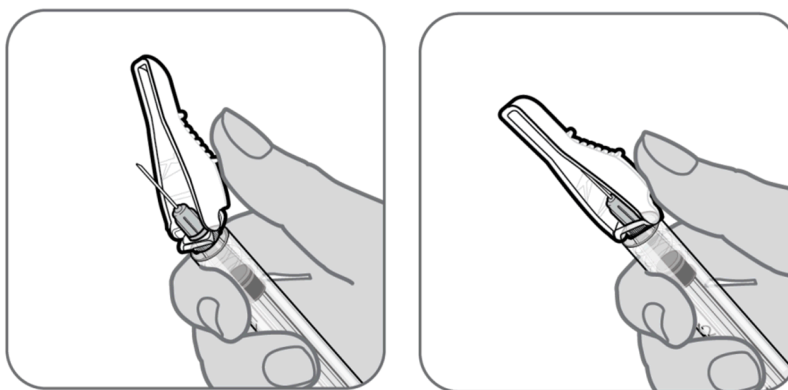
- Adata paruošta.
- **NELIESKITE** adatos.
- Jokiu būdu niekad **NEPADĖKITE** švirkšto, kai nuimtas skaidrus adatos dangtelis.
- **NEBANDYKITE** uždėti skaidraus adatos dangtelio atgal ant adatos.
- Laikykite švirkštą akių lygyje, adatą nukreipę į viršų, kad aiškiai matytumėte švirkšto turinį. Saugokitės, kad nesuleistumėte vaisto sau į akį.
- Patikrinkite dar kartą skirto vaisto kiekį.
- Atsargiai spauskite baltą stūmoklį į švirkštą, kol švirkšte bus paskirtas skysčio kiekis. Spaudžiant baltą stūmoklį, iš adatos gali išbėgti vaisto perteklius. **NEVALYKITE** adatos ar švirkšto.

5) Amsparity suleidimas

- Laisva ranka švelniai suimkite nuvalytą odos vietą ir tvirtai laikykite.
- Kita ranka laikykite švirkštą 45 laipsnių kampu odos atžvilgiu.
- Vienu staigiu, trumpu judesiu įbeskite visą adatą į odą.
- Atleiskite suimtą odą.
- Lėtai ir tolygiai stumkite baltą stūmoklį, kad suleistumėte skystą vaistą, kol švirkštas bus tuščias.
- Kai švirkštas tuščias, ištraukite adatą iš odos, stengdamiesi tai atlikti tokiu pat kampu, kaip ir įbedėte.
- Patikrinkite, ar užpildytame švirkšte visiškai neliko vaiko vaisto.



- Atsargiai užlenkite rausvą adatos gaubtą ant adatos ir spustelėkite, kad užsifikuotų, tada padėkite švirkštą su adata ant darbo paviršiaus. **NEDĖKITE** nuimto skaidraus adatos dangtelio atgal ant adatos.



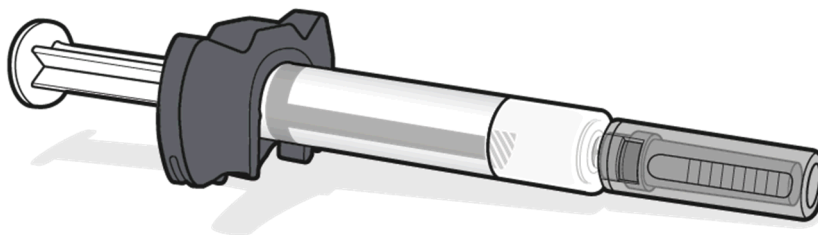
- Marlės tamponu prispauskite injekcijos vietą 10 sekundžių. Gali pasirodyti šiek tiek kraujo. **NETRINKITE** injekcijos vietos. Jeigu norite, užklijuokite pleistrą.

6) Priemonių išmetimas

- Jums reikės specialios talpyklės aštriems atliekoms, arba kitokios, kurią nurodys vaiko gydytojas, slaugytojas ar vaistininkas.
- Įdėkite švirkštą su adata, flakoną ir flakono adapterį į specialiai aštriems daiktams skirtą talpyklę. **NEIŠMESKITE** šių priemonių su buitinėmis atliekomis.
- Švirkšto, adatos, flakono ir flakono adapterio **NEGALIMA** naudoti pakartotinai.
- Visuomet specialią talpyklę laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Visas kitas naudotas priemones išmeskite į buitinėms atliekoms skirtą konteinerį.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Amsparity 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte adalimumabas (*adalimumabum*)



Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Gydytojas Jums duos paciento priminimo kortelę su svarbia informacija, kurią turite žinoti prieš pradėdami gydytis Amsparity ir Amsparity gydymo metu. Šią paciento priminimo kortelę turėkite su savimi.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką (žr. 4 skyrių).

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Amsparity ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Amsparity
3. Kaip vartoti Amsparity
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Amsparity
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Amsparity ir kam jis vartojamas

Amsparity sudėtyje yra veikliosios medžiagos adalimumabo – vaisto, veikiančio organizmo imuninę (gynybos) sistemą.

Amsparity skirtas toliau išvardytoms uždegiminėms ligoms gydyti:

- reumatoidiniam artritui;
- jaunatviniam idiopatiniam poliartritui;
- su entezitu susijusiam artritui vaikams;
- ankilozuojančiam spondilitui;
- ašiniam spondiloartritui be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių;
- psoriaziniam artritui;
- psoriazei;
- supūliavusiam hidradenitui;
- Krono ligai;
- opiniam kolitui ir
- neinfekciniam uveitui.

Amsparity veiklioji medžiaga adalimumabas yra monokloninis antikūnas. Monokloniniai antikūnai – tai tokie baltymai, kurie rišasi su tam tikru taikiniu organizme.

Adalimumabo taikinyss yra kitas baltymas, vadinamas naviko nekrozės faktoriumi (TNF α), kuris yra imuninės (gynybos) sistemos dalis ir kurio padaugėja sergant aukščiau išvardytomis uždegiminėmis ligomis. Amsparity, susijungęs su TNF α , blokuoja jo veikimą ir mažina šių ligų keliamą uždegiminį procesą.

Reumatoidinis artritas

Reumatoidinis artritas – tai uždegiminė sąnarių liga.

Amsparity skirtas suaugusiems reumatoidiniam artritui gydyti. Jeigu sergate vidutinio sunkumo arba sunkiu aktyviu reumatoidiniu artritu, pirmiausia Jums gali skirti kitų ligos eigą modifikuojančių vaistų, pavyzdžiui, metotreksato. Jeigu šių vaistų poveikis nepakankamas, Jums reumatoidiniam artritui gydyti skirs Amsparity.

Amsparity taip pat gali būti skirtas sunkiam, aktyviam ir progresuojančiam reumatoidiniam artritui gydyti be ankstesnio gydymo metotreksatu.

Amsparity gali sulėtinti ligos sukeltą sąnarių kremzlės ir kaulo struktūros pakenkimą ir pagerinti fizinę funkciją.

Paprastai Amsparity vartojamas su metotreksatu. Jeigu gydytojo nuomone metotreksato vartoti nereikia, Amsparity galima vartoti vieną.

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas – tai uždegiminė sąnarių liga, paprastai išsivystanti vaikystėje.

Amsparity skirtas nuo 2 iki 17 metų amžiaus vaikams ir paaugliams jaunatviniam idiopatiniam poliartritui gydyti. Pacientams pirmiausiai gali būti skirta kitų ligos eigą keičiančių vaistų, pavyzdžiui, metotreksato. Jeigu šių vaistų poveikis nepakankamas, jaunatviniam idiopatiniam poliartritui gydyti pacientui bus skirta Amsparity.

Su entezitu susijęs artritas vaikams

Su entezitu susijęs artritas vaikams – tai uždegiminė sąnarių ir vietų, kuriose sausgyslės jungiasi prie kaulo, liga.

Amsparity skirtas nuo 6 iki 17 metų amžiaus vaikams ir paaugliams su entezitu susijusiam artritui gydyti. Jūsų vaikui pirmiausiai galėjo būti skirta kitų ligos eigą keičiančių vaistų, pavyzdžiui, metotreksato. Jeigu šių vaistų poveikis nepakankamas, Jūsų vaiko su entezitu susijusiam artritui gydyti bus skirta Amsparity.

Ankilozuojantis spondilitas ir ašinis spondiloartritas be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių

Ankilozuojantis spondilitas ir ašinis spondiloartritas be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių – tai stuburo uždegiminė liga.

Amsparity skirtas suaugusiems šioms ligoms gydyti. Jeigu sergate ankilozuojančiu spondilitu ar ašiniu spondiloartritu be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių, Jums pirmiausiai skirs kitų vaistų. Jeigu šių vaistų poveikis nepakankamas, ligos požymiams ir simptomams sumažinti Jums skirs Amsparity.

Psoriazinis artritas

Psoriazinis artritas – tai su psoriaze susijęs sąnarių uždegimas.

Amsparity skirtas suaugusiesiems psoriaziniam artritui gydyti. Amsparity gali sulėtinti ligos sukeltą sąnarių kremzlės ir kaulo pažeidimo progresavimą ir pagerinti fizinę funkciją.

Plokštelinė psoriazė suaugusiesiems ir vaikams

Plokštelinė psoriazė – tai uždegiminė odą pažeidžianti liga, kuria sergant ant odos atsiranda raudonų sluoksniuotų su plutele ir padengtų sidabriniais žvynais plotų. Plokštelinė psoriazė gali paveikti ir nagus, dėl to jie ima trupėti, sustorėja ir atstoja nuo nago guolio, o tai gali būti skausminga. Manoma, kad psoriazė sukelia organizmo imuninės sistemos sutrikimas, dėl ko padidėja odos ląstelių gamyba.

Amsparity skirtas suaugusiųjų vidutinio sunkumo ir sunkiai plokštelinei psoriazei gydyti. Amsparity taip pat skirtas sunkiai plokštelinei psoriazei gydyti nuo 4 iki 17 metų amžiaus vaikams ir paaugliams, kuriems ant odos tepami vaistai ir gydymas UV spinduliais buvo neveiksmingi arba netiko.

Supūliavęs hidradenitas suaugusiesiems ir paaugliams

Supūliavęs hidradenitas (kartais vadinamas pūlingu prakaito liaukų uždegimu) – tai ilgalaikė ir dažnai skausminga uždegiminė odos liga. Ji gali pasireikšti tokiais simptomais kaip skausmingi mazgeliai (gumbai) ir abscesai (votys), iš kurių gali skirtis pūliai. Dažniausiai paveikiamos tam tikros odos vietos, pvz., oda po krūtimis, pažastys, vidinė šlaunų pusė, kirkšnys ir sėdmenys. Pažeistose vietose taip pat gali likti randų.

Amsparity skirtas nuo 12 metų amžiaus suaugusiesiems ir paaugliams supūliavusiam hidradenitui gydyti. Amsparity gali sumažinti esančių mazgelių ir abscesų skaičių ir skausmą, kuris dažnai būna susijęs su liga. Jums pirmiausia gali paskirti kitų vaistų. Jeigu šių vaistų poveikis nepakankamas, Jums skirs Amsparity.

Krono liga suaugusiesiems ir vaikams

Krono liga – tai uždegiminė virškinimo trakto liga.

Amsparity skirtas nuo 6 iki 17 metų amžiaus suaugusiesiems ir vaikams Krono ligai gydyti.

Jeigu sergate Krono liga, pirmiausia Jus gydys kitais vaistais. Jeigu šie vaistai neveikia tinkamai, Krono ligos požymiams ir simptomams palengvinti Jums skirs Amsparity.

Opinis kolitas suaugusiesiems ir vaikams

Opinis kolitas – tai uždegiminė storosios žarnos liga.

Amsparity skirtas suaugusiesiems ir vaikams nuo 6 iki 17 metų, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkiu opiniu kolitu, gydyti. Jeigu sergate opiniu kolitu, Jums pirmiausia gali būti skiriami kiti vaistai. Jeigu šių vaistų poveikis nepakankamas, ligos požymiams ir simptomams sumažinti Jums skirs Amsparity.

Neinfekcinis uveitas suaugusiesiems ir vaikams

Neinfekcinis uveitas – tai uždegiminė liga, paveikianti tam tikras akies dalis. Dėl šio uždegimo gali pablogėti rega ir (arba) akyje atsirasti drumzlių (juodų taškelį ar plonų linijų, judančių regos lauke). Amsparity veikia mažindamas šį uždegimą.

Amsparity skirtas gydyti

- suaugusiesiems, sergantiems neinfekciniu uveitu su uždegimu, paveikiančiu užpakalinę akies dalį.
- nuo 2 metų amžiaus vaikams, sergantiems lėtiniu neinfekciniu uveitu, su uždegimu, paveikiančiu priekinę akies dalį.

Gali būti, kad pirmiau Jums skyrė kitų vaistų. Jeigu šių vaistų poveikis nepakankamas, ligos požymiams ir simptomams sumažinti Jums skirs Amsparity.

2. Kas žinotina prieš vartojant Amsparity

Amsparity vartoti negalima

- Jeigu yra alergija adalimumabui ar bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- Jeigu sergate sunkia infekcine liga, įskaitant aktyvią tuberkuliozę, sepsį (kraujo užkrėtimą) arba oportunistinę infekciją (neįprastos infekcinės ligos, susijusios su nusilpusia imunine sistema). Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu atsirado infekcijų simptomų, tokių kaip karščiavimas, žaizdos, nuovargis, dantų problemos (žr. skyrių „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).
- Jeigu yra vidutinio sunkumo ar sunkus širdies nepakankamumas. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu turėjote arba turite sunkią širdies ligą (žr. „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku prieš pradėdami vartoti Amsparity.

Svarbu, kad Jūs ir gydytojas užrašytumėte Jūsų vaisto pavadinimą ir serijos numerį.

Alerginės reakcijos

- Jeigu pasireiškia alerginės reakcijos, kurių simptomai yra spaudimas krūtinėje, švokštimas, svaigulys, tinimas arba bėrimas – daugiau Amsparity leisti negalima. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes retais atvejais šios reakcijos gali būti pavojingos gyvybei.

Infekcijos

- Jeigu sergate infekcine liga, įskaitant ilgalaikę infekciją arba lokalizuotą infekciją (pvz., kojos opa), prieš pradėdami vartoti Amsparity pasitarkite su gydytoju. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.
- Vartodami Amsparity galite daug greičiau susirgti infekcine liga. Ši rizika gali padidėti, jeigu sergate plaučių ligomis. Šios infekcijos gali būti pavojingos ir tai gali būti tuberkuliozė; virusų, grybelių, parazitų arba bakterijų sukeltos infekcijos arba kitos oportunistinės infekcijos (sukeltos paprastai neinfekcinių mikroorganizmų) ir sepsis (kraujo užkrėtimas). Retais atvejais šios infekcijos gali būti pavojingos gyvybei. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu sukarščiavote, atsirado žaizdų, nuovargis ar dantų problemų. Gydytojas gali patarti laikinai sustabdyti Amsparity vartojimą.

Tuberkuliozė (TB)

- Kadangi gauta pranešimų apie tuberkuliozės atvejus pacientams, vartojusiems adalimumabą, prieš skirdamas Amsparity gydytojas Jus ištirs, ar nėra tuberkuliozės požymių ir simptomų. Gydytojas atliks išsamų medicininį vertinimą, įskaitant ligos istorijos peržiūrą ir atrenkamojo tikrinimo testus (pavyzdžiui, krūtinės ląstos rentgenogramą ir tuberkulino testą). Informacija apie atliktus tyrimus ir jų rezultatus turi būti pažymėta paciento priminimo kortelėje.
- Labai svarbu pasakyti gydytojui, jeigu esate sirgę tuberkulioze arba artimai bendravote su sergančiu tuberkulioze žmogumi.

- Gydomo metu gali išsivystyti tuberkuliozė, net jeigu Jums taikytas profilaktinis tuberkuliozės gydymas.
- Jeigu gydantis ar po gydymo atsiranda tuberkuliozės simptomų (pavyzdžiui, nepraeinantis kosulys, mažėja kūno svoris, energijos stygius, nedidelis karščiavimas) ar kitos infekcijos požymių, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Kelioninė ir (arba) pasikartojanti infekcija

- Pasakykite gydytojui, jeigu gyvenote arba keliavote vietovėse, kuriose pasitaiko endeminių (regionui būdingų) grybelinių infekcijų, tokių kaip histoplazmozė, kokcidiodomikozė arba blastomikozė.
- Pasakykite gydytojui, jeigu pasitaiko pasikartojančių infekcijų arba kitų sutrikimų, didinančių infekcijų riziką.
- Gydomo Amsparity metu turite kreipti ypatingą dėmesį į infekcijos požymius. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu pasireiškia infekcijos požymių: sukarščiavote, atsirado žaizdų, nuovargis ar dantų problemų.

Hepatito B virusas

- Pasakykite gydytojui, jeigu esate hepatito B viruso (HBV) nešiotojas, jeigu sergate aktyvia HBV infekcija arba jeigu manote, kad Jums kyla rizika užsikrėsti HBV. Gydytojas turi Jus patikrinti dėl HBV. Adalimumabas gali suaktyvinti HBV infekciją žmonėms, kurie yra šio viruso nešiotojai. Tam tikrais retai pasitaikančiais atvejais, ypač jeigu vartojate kitų imuninę sistemą slopinančių vaistų, pakartotinis HBV infekcijos suaktyvėjimas gali būti pavojingas gyvybei.

Vyresnis kaip 65 metų amžius

- Jeigu Jums daugiau kaip 65 metai, vartodamas Amsparity galite būti imlesni infekcijoms. Gydomo Amsparity metu Jūs ir gydytojas turite kreipti ypatingą dėmesį į infekcijos požymius. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu pasireiškia infekcijos požymių: sukarščiavote, atsirado žaizdų, nuovargis ar dantų problemų.

Operacijos ar dantų gydymas

- Jeigu Jums numatyta atlikti chirurginę operaciją arba dantų procedūras, pasakykite gydytojui, kad vartojate Amsparity. Gydytojas gali patarti laikinai sustabdyti Amsparity vartojimą.

Demielinizuojanti liga

- Jeigu sergate arba susirgote demielinizuojančia liga (liga, pažeidžianti nervus izoliuojanti sluoksnį, kaip antai išsėtinė sklerozė), gydytojas nuspręs, ar Jums galima skirti Amsparity arba tęsti gydymą juo. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškia tokie simptomai kaip regėjimo pokyčiai, rankų ar kojų silpnumas arba bet kurios kūno dalies nutirpimas ar dilgčiojimas.

Skiepijimas

- Tam tikrose vakcinose yra gyvų, tačiau susilpnintų ligą sukeliančių bakterijų arba virusų, galinčių sukelti infekcijas; tokiomis vakcinomis skiepytis negalima gydymo Amsparity metu. Prieš skiepydamiesi bet kuria vakcina, pasitarkite su gydytoju. Jeigu yra galimybė, vaikus patartina paskiepyti visais jiems pagal amžių rekomenduojamais skiepais pagal galiojantį skiepų kalendorių prieš pradėdant gydyti Amsparity. Jeigu vartojote Amsparity nėštumo metu, Jūsų

kūdikiai gali kilti didesnė rizika susirgti infekcine liga maždaug penkis mėnesius nuo paskutinės dozės, kurią gavote būdama nėščia. Svarbu, kad pasakytumėte savo kūdikio gydytojams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad vartojote Amsparity nėštumo metu, kad jie galėtų nuspręsti, kada skiepyti Jūsų kūdikį.

Širdies nepakankamumas

- Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu sirgote arba sergate sunkia širdies liga. Jeigu turite nesunkų širdies nepakankamumą ir vartojate Amsparity, gydytojas turi atidžiai stebėti širdies nepakankamumo būklę. Jeigu iš naujo išsivystė arba paūmėjo esamas širdies nepakankamumas (pvz., prasidėjo dusulys arba patino pėdos), nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Karščiavimas, kraujosruvos, kraujavimas arba išblyškimas

- Tam tikrų pacientų organizme gali gamintis per mažai kraujo ląstelių, kovojančių su infekcijomis arba padedančių sustabdyti kraujavimą. Jeigu ėmėte karščiuoti ir temperatūra nekrenta, greitai atsiranda mėlynių ar lengvai prasideda kraujavimas ar jeigu atrodo labai išblyškę, nedelsdami susisiekit su gydytoju. Gali būti, kad gydytojas nutars nutraukti gydymą.

Vėžys

- Labai retais atvejais pranešta apie tam tikros rūšies vėžį, išsivysčiusį adalimumabą arba kitus TNF α blokatorius vartojantiems vaikams ir suaugusiesiems. Žmonėms, sergantiems sunkesnės formos reumatoidiniu artritu ilgesnį laiką, gali kilti didesnė nei vidutinė rizika susirgti limfoma ir leukemija (tam tikrų rūšių vėžiu, pažeidžiančiu kraujo ląsteles ir kaulų čiulpus). Jeigu vartojate Amsparity, gali padidėti rizika susirgti limfoma, leukemija ar kitu vėžiu. Retais atvejais adalimumabą vartojantys pacientai susirgo nedažnas pasitaikančio ir sunkaus tipo limfoma. Kai kurie tų pacientų taip pat vartojo vaistus azatiopriną arba merkaptopuriną. Jeigu kartu su Amsparity vartojate azatiopriną arba merkaptopuriną, pasakykite gydytojui.
- Be to, adalimumabą vartojantiems pacientams pasitaikė nemelanominio odos vėžio atvejų. Jeigu gydymo metu arba po jo ant odos atsiranda naujų pažeistų vietų arba jeigu pakinta esamų pažeidimų išvaizda, pasakykite gydytojui.
- Tam tikros rūšies plaučių liga, vadinama lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), sergančius pacientus gydant kitu TNF α blokatoriumi nustatyta kitų rūšių (ne limfomos) vėžio atvejų. Jeigu sergate LOPL arba daug rūkote, turite aptarti su gydytoju, ar Jums tinka gydymas TNF α blokatoriumi.

Autoimuninė liga

- Retais atvejais gydymas Amsparity gali sukelti į vilkligę panašų sindromą. Susisiekit su gydytoju, jeigu pasireiškia tokie simptomai kaip nepraeinantis nepaaiškinamas bėrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas arba nuovargis.

Kiti vaistai ir Amsparity

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Amsparity galima vartoti kartu su metotreksatu arba tam tikrais ligos eigą modifikuojančiais vaistais nuo reumato (pavyzdžiui, sulfasalazinu, hidroksichlorokvinu, leflunomidu ir injekciniais aukso preparatais), kortikosteroidais arba skausmą malšinančiais vaistais, įskaitant nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU).

Dėl padidėjusios sunkios infekcijos rizikos Amsparity negalima vartoti su vaistais, kuriuose yra veikliosios medžiagos anakinros ar abatacepto. Adalimumabo, kaip ir kitų TNF- antagonistų,

nepatartina vartoti kartu su anakinra arba abataceptu dėl galimos padidėjusios rizikos susirgti infekcine liga, įskaitant pavojingas infekcijas, ir dėl kitos galimos farmakologinės sąveikos. Jeigu turite klausimų, kreipkitės į gydytoją.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Vartodama Amsparity ir mažiausiai 5 mėnesius po paskutiniosios šio vaisto dozės turite taikyti veiksmingą kontracepcijos metodą nėštumui išvengti.

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai pasitarkite su gydytoju dėl šio vaisto vartojimo.

Amsparity nėštumo metu galima vartoti, tik jeigu būtinai reikia.

Remiantis nėščiųjų tyrimu, nėštumo metu adalimumabą vartojusias moteris palyginus su ta pačia liga sirgusiomis bet adalimumabo nevartojusiomis moterimis, padidėjusios apsigimimų rizikos nepastebėta.

Amsparity galima vartoti žindymo laikotarpiu.

Jeigu vartojote Amsparity nėštumo metu, Jūsų kūdikiui gali kilti didesnė rizika susirgti infekcine liga. Svarbu, kad prieš skiepijant kūdikį pasakytumėte kūdikio gydytojui ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad vartojote Amsparity nėštumo metu. Daugiau informacijos apie skiepijimą žiūrėkite skyriuje „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Amsparity gali silpnai veikti gebėjimą vairuoti, važiuoti dviračiu ar valdyti mechanizmus. Vartojant Amsparity gali pasireikšti patalpos sukimosi pojūtis (vertigo tipo svaigulys) ir regos sutrikimų.

Amsparity sudėtyje yra polisorbato 80

Šio vaisto 0,8 ml vienadoziame užpildytame švirkšte yra 0,16 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,2 mg/ml polisorbato 80. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei Jums nustatyta alergija, pasakykite gydytojui.

Amsparity sudėtyje yra natrio

Šio vaisto 0,8 ml dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Amsparity

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Jeigu Jums reikia kitokios dozės, gydytojas gali skirti kitokio stiprumo Amsparity.

Amsparity leidžiamas po oda (injekcija po oda).

Suaugusieji, sergantys reumatoidiniu artritu, psoriaziniu artritu, ankilozuojančiu spondilitu arba ašiniu spondiloartritu be radiografinių ankilozuojančio spondilito požymių

Įprastinė dozė suaugusiems, sergantiems reumatoidiniu artritu, ankilozuojančiu spondilitu, ašiniu spondiloartritu be radiografinių ankilozuojančio spondilito požymių ir pacientams, sergantiems psoriaziniu artritu, yra 40 mg adalimumabo, suleidžiamo po oda vieną kartą kas antrą savaitę.

Esant reumatoidiniam artritui ir vartojant Amsparity, toliau tęsiamas gydymas metotreksatu. Jeigu gydytojas nuspręs, kad metotreksato vartoti nereikia, Amsparity galima vartoti vieną.

Jeigu sergate reumatoidiniu artritu ir kartu su Amsparity nevartojate metotreksato, gydytojas gali nuspręsti skirti 40 mg adalimumabo kiekvieną savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Vaikai, paaugliai ir suaugusieji, sergantys jaunatviniu idiopatinu poliartritu

Nuo 2 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys nuo 10 kg iki mažiau kaip 30 kg

Rekomenduojama Amsparity dozė yra 20 mg kas antrą savaitę.

Nuo 2 metų amžiaus vaikai, paaugliai ir suaugusieji, sveriantys 30 kg arba daugiau

Rekomenduojama Amsparity dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.

Vaikai, paaugliai ir suaugusieji, sergantys su entezitu susijusiu artritu

Nuo 6 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys nuo 15 kg iki mažiau kaip 30 kg

Rekomenduojama Amsparity dozė yra 20 mg kas antrą savaitę.

Nuo 6 metų amžiaus vaikai, paaugliai ir suaugusieji, sveriantys 30 kg arba daugiau

Rekomenduojama Amsparity dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.

Suaugusieji, sergantys psoriaze

Įprastinė dozė psoriaze sergantiems suaugusiesiems yra pradinė 80 mg dozė (dvi 40 mg injekcijos per parą), vėliau skiriant 40 mg kas antrą savaitę, pradedant praėjus vienai savaitei po pradinės dozės. Jūs turite leisti Amsparity tokį laikotarpį, kiek liepė gydytojas. Jeigu ši dozė nepakankamai veiksminga, gydytojas gali ją padidinti iki 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Vaikai ir paaugliai, sergantys plokšteline psoriaze

4–17 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys nuo 15 kg iki mažiau kaip 30 kg

Rekomenduojama Amsparity dozė yra 20 mg pradinė dozė, po kurios praėjus savaitei skiriama 20 mg. Vėliau įprastinė dozė yra 20 mg kas antrą savaitę.

4–17 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys 30 kg arba daugiau

Rekomenduojama Amsparity dozė yra 40 mg pradinė dozė, po kurios praėjus savaitei skiriama 40 mg. Vėliau įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.

Suaugusieji, sergantys supūliavusiu hidradenitu

Įprastinė pradinė dozė supūliavusiam hidradenitui gydyti yra 160 mg (vartojama kaip keturios 40 mg injekcijos per parą arba dvi 40 mg injekcijos per parą dvi paras iš eilės), po dviejų savaitių skiriant 80 mg dozę (vartojama kaip dvi 40 mg injekcijos per parą). Dar po dviejų savaitių gydymas tęsiamas vartojant po 40 mg dozę kiekvieną savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę, kaip paskirta gydytojo. Rekomenduojama kasdien pažeistas vietas plauti antiseptiniu plovikliu.

12–17 metų amžiaus paaugliai, sergantys supūliavusiu hidradenitu ir sveriantys 30 kg arba daugiau

Rekomenduojama pradinė Amsparity dozė yra 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą), po kurios skiriama 40 mg kas antrą savaitę dozė, pradedant praėjus vienai savaitei po pradinės dozės. Jeigu ši

dozė nepakankamai veiksminga, gydytojas gali ją padidinti iki 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Rekomenduojama kasdien pažeistas vietas plauti antiseptiniu plovikliu.

Suaugusieji, sergantys Krono liga

Įprastas dozavimo režimas Krono ligai gydyti yra 80 mg pradinė dozė (dvi 40 mg injekcijos per parą), po kurios praėjus dviem savaitėms vartojama 40 mg kas antrą savaitę. Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, gydytojas gali skirti pradinę 160 mg dozę (keturias 40 mg injekcijas per vieną parą arba dvi 40 mg injekcijas per parą dvi paras iš eilės), o paskui 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per parą) po dviejų savaitių ir vėliau – po 40 mg kas antrą savaitę. Jeigu ši dozė nepakankamai veiksminga, gydytojas gali ją padidinti iki 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Vaikai ir paaugliai, sergantys Krono liga

Nuo 6 iki 17 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys mažiau nei 40 kg

Įprastas dozavimo režimas yra 40 mg pradinė dozė, po kurios praėjus dviem savaitėms vartojama 20 mg. Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, gydytojas gali skirti pradinę 80 mg dozę (dvi 40 mg injekcijos per parą), po kurios praėjus dviem savaitėms vartojama 40 mg.

Paskui įprastinė dozė yra 20 mg kas antrą savaitę. Jeigu ši dozė nepakankamai veiksminga, gydytojas gali padidinti vartojimo dažnį iki 20 mg kiekvieną savaitę.

6–17 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys 40 kg arba daugiau

Įprastas dozavimo režimas yra 80 mg pradinė dozė (dvi 40 mg injekcijos per parą), po kurios praėjus dviem savaitėms vartojama 40 mg. Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, gydytojas gali skirti pradinę dozę 160 mg (keturias 40 mg injekcijos per parą arba dvi 40 mg injekcijos per parą dvi paras iš eilės), po dviejų savaitių skiriant 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per parą).

Paskui įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę. Jeigu ši dozė nepakankamai veiksminga, gydytojas gali ją padidinti iki 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Suaugusieji, sergantys opinio kolitu

Įprastinė pradinė Amsparity dozė suaugusiems opinio kolitui gydyti yra 160 mg (keturios 40 mg injekcijos per vieną parą arba dvi 40 mg injekcijos per parą dvi paras iš eilės), paskui po dviejų savaitių skiriama 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą), o paskui – 40 mg kas antrą savaitę. Jeigu ši dozė nepakankamai veiksminga, gydytojas gali ją padidinti iki 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Opinio kolito sergantys vaikai ir paaugliai

Vaikai ir paaugliai nuo 6 metų, sveriantys mažiau kaip 40 kg

Įprasta pradinė Amsparity dozė yra 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą), po dviejų savaitių skiriama 40 mg (viena 40 mg injekcija). Vėliau įprasta dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.

Pacientai, kuriems sueina 18 metų, kai jie vartoja 40 mg kas antrą savaitę, turėtų tęsti jiems skirtos dozės vartojimą.

Vaikai ir paaugliai nuo 6 metų, sveriantys 40 kg arba daugiau

Įprasta pradinė Amsparity dozė yra 160 mg (keturios 40 mg injekcijos per vieną parą arba dvi 40 mg injekcijos per parą dvi paras iš eilės), po dviejų savaitių skiriama 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą). Vėliau įprasta dozė yra 80 mg kas antrą savaitę.

Pacientai, kuriems sueina 18 metų, kai jie vartoja 80 mg kas antrą savaitę, turėtų tęsti jiems skirtos dozės vartojimą.

Suaugusieji, sergantys neinfekciniu uveitu

Įprastinė dozė neinfekciniu uveitu sergantiems suaugusiesiems yra pradinė 80 mg dozė (dvi 40 mg injekcijos per parą), vėliau skiriant po 40 mg kas antrą savaitę, pradedant po pradinės dozės praėjus vienai savaičiai. Jūs turite vartoti Amsparity tokį laikotarpį, kiek liepė gydytojas.

Neinfekcinio uveito atveju vartojant Amsparity galima kartu vartoti kortikosteroidus arba kitus imuninę sistemą veikiančius vaistus. Amsparity taip pat galima vartoti vieną.

Nuo 2 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sergantys lėtiniu neinfekciniu uveitu

Nuo 2 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys mažiau kaip 30 kg

Įprastinė Amsparity dozė yra 20 mg kas antrą savaitę kartu su metotreksatu.

Gydytojas taip pat gali skirti pradinę 40 mg dozę, kuri gali būti vartojama likus savaitei iki įprastinės dozės vartojimo pradžios.

Nuo 2 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys 30 kg arba daugiau

Įprastinė Amsparity dozė yra 40 mg kas antrą savaitę kartu su metotreksatu.

Gydytojas taip pat gali skirti pradinę 80 mg dozę, kuri gali būti vartojama likus savaitei iki įprastinės dozės vartojimo pradžios.

Vartojimo metodas ir būdas

Amsparity vartojamas leidžiant po oda (poodinė injekcija).

Išsamūs nurodymai, kaip suleisti Amsparity (vartojimo instrukcija) pateikti šio lapelio pabaigoje.

Ką daryti pavartojus per didelę Amsparity dozę?

Jeigu netyčia suleidote Amsparity dažniau nei reikia, praneškite gydytojui arba vaistininkui ir nurodykite, kad suvartojote vaisto daugiau, nei reikia. Visada su savimi pasiimkite vaisto išorinę dėžutę, net jeigu ji tuščia.

Pamiršus pavartoti Amsparity

Jeigu pamiršote susileisti vaistą, kitą Amsparity dozę suleiskite iš karto prisiminę. Paskui tolesnę dozę suleiskite tą dieną, kuri nustatyta pagal pradinį dozavimo grafiką, neatsižvelgdami į tai, kad buvote pamiršę dozę.

Nustojus vartoti Amsparity

Sprendimą nutraukti Amsparity vartojimą turite aptarti su gydytoju. Sustabdžius gydymą gali vėl pasireikšti ligos simptomai.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Dauguma šių reiškinių yra lengvi arba vidutinio sunkumo, tačiau kai kurie jų gali būti sunkūs ir juos reikia gydyti. Šalutinis poveikis gali atsirasti dar bent 4 mėnesius po paskutiniosios Amsparity injekcijos.

Skubiai kreipkitės medicinos pagalbos, jeigu pastebėjote bet kurį iš toliau išvardytų požymių:

- sunkų bėrimą, dilgėlinę arba kitus alerginės reakcijos požymius;
- patinusį veidą, plaštakas, pėdas;
- pasunkėjusį kvėpavimą, rijimą;
- dusulį, pasireiškiantį fizinės veiklos metu arba atsigulus, arba pėdų tinimą.

Kuo greičiau pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote bet kurį nors iš toliau išvardytų požymių:

- infekcijos požymių ir simptomų, kaip antai karščiavimas, negalavimas, žaizdos, dantų problemos, deginimo pojūtis šlapinantis, silpnumo arba nuovargio pojūtis arba kosulys;
- nervų sutrikimo simptomų, kaip antai dilgčiojimas, nutirpimas, vaizdo dvejinimasis arba rankų ar kojų silpnumas;
- odos vėžio požymių, kaip antai odos gumbelis arba atvira negyjanti žaizda;
- požymių ir simptomų, galinčių rodyti kraujo ligas: užsitęsusi karščiavimą, mėlynių atsiradimą, kraujavimą, blyškumą.

Aukščiau aprašyti požymiai ir simptomai gali būti žemiau išvardytų šalutinių poveikių, pastebėtų vartojant adalimumabą, ženklais:

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- reakcijos injekcijos vietoje (įskaitant skausmą, tinimą, paraudimą arba niežulį);
- kvėpavimo takų infekcijos (įskaitant peršalimą, slogą, sinusų uždegimą, plaučių uždegimą);
- galvos skausmas;
- pilvo skausmas;
- pykinimas ir vėmimas;
- bėrimas;
- raumenų arba sąnarių skausmas.

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- sunkios infekcijos (įskaitant kraujo užkrėtimą ir gripą);
- žarnyno infekcijos (įskaitant gastroenteritą);
- odos infekcijos (įskaitant celiulitą ir juosiančiąją pūslelinę);
- ausų infekcijos;
- burnos ertmės infekcijos (įskaitant dantų infekcijas ir burnos opas);
- lytinių takų infekcijos;
- šlapimo takų infekcijos;
- grybelinės infekcijos;
- sąnarių infekcijos;
- gerybiniai augliai;
- odos vėžys;
- alerginės reakcijos (įskaitant sezonines alergijas);

- dehidracija;
- nuotaikos svyravimai (įskaitant depresiją);
- nerimas;
- miego sutrikimas;
- juslių sutrikimai, pavyzdžiui, dilgčiojimas, diegimas arba tirpimas;
- migrena;
- nervų šaknelių užspaudimo simptomai (įskaitant skausmą nugaros apačioje ir kojų skausmą);
- regėjimo sutrikimai;
- akių uždegimas;
- akių vokų uždegimas ir akių tinimas;
- vertigo tipo svaigulys (patalpos sukimosi pojūtis);
- greito širdies plakimo jautimas;
- aukštas kraujospūdis;
- karščio pylimas;
- hematomos (kietas patinimas ir kraujosruva);
- kosulys;
- astma;
- dusulys;
- kraujavimas iš virškinimo trakto;
- dispepsija (nevirškinimas, pilvo pūtimas, rėmuo);
- gastroezofaginio reflukso liga;
- sausumo sindromas (įskaitant akių ir burnos sausmę);
- niežulys;
- niežtintis bėrimas;
- kraujosruvos;
- odos uždegimas (pavyzdžiui, egzema);
- kojų ir rankų nagų lūžinėjimas;
- padidėjęs prakaitavimas;
- plaukų slinkimas;
- naujai atsiradusi psoriazė arba psoriazės paūmėjimas;
- raumenų spazmai;
- kraujas šlapime;
- inkstų sutrikimai;
- krūtinės skausmas;
- edema (skysčio susilaikymas kūne, dėl kurio patinsta paveiktas audinys);
- karščiavimas;
- trombocitų kiekio sumažėjimas, dėl ko padidėja kraujavimo ir mėlynių rizika;
- sutrikęs gijimas.

Nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- oportunistinės (neįprastos) infekcijos (įskaitant tuberkuliozę ir kitas infekcijas), kuriomis susergama sumažėjus atsparumui ligoms;
- neurologinės infekcijos (įskaitant virusinę meningitą);
- akių infekcijos;
- bakterinės infekcijos;
- divertikulitas (storosios žarnos uždegimas ir infekcija);
- vėžys, įskaitant limfinę sistemą pažeidžiantį vėžį (limfomą) ir melanomą (tam tikros rūšies odos vėžį);
- imuniteto sutrikimai, galintys paveikti plaučius, odą ir limfmazgius (dažniausiai pasireiškiantys kaip sarkoidozė);
- vaskulitas (kraujagyslių uždegimas);
- tremoras (drebulys);
- neuropatija (nervų pažeidimas);

- insultas;
- vaizdo dvejinimasis akyse;
- apkurtimas, zvimbimas ausyse;
- nereguliaraus širdies plakimo, lyg būtų praleidžiami dūžiai, jutimas;
- širdies sutrikimai, dėl kurių gali pasidaryti sunku kvėpuoti ar pradėti tinti kulkšnys;
- miokardo infarktas;
- didžiųjų kraujagyslių sienelių išsiplėtimas, venų uždegimas ir trombozė, kraujagyslių užsikimšimas;
- plaučių ligos, dėl kurių gali būti sunku kvėpuoti (įskaitant uždegimą);
- plaučių embolija (plaučių arterijos užsikimšimas);
- pleuros efuzija (nenormalus skysčių kaupimasis pleuroje);
- kasos uždegimas, dėl kurio gali atsirasti stiprūs pilvo ir nugaros skausmai;
- sunkumas ryjant;
- veido edema (veido patinimas);
- tulžies pūslės uždegimas, tulžies akmenligė;
- kepenų suriebėjimas (riebalų sankaupos kepenų ląstelėse);
- naktinis prakaitavimas;
- randai;
- nenormalus raumenų irimas;
- sisteminė raudonoji vilkligė (imuniteto sutrikimas, įskaitant odos, širdies, plaučių, sąnarių ir kitų organų sistemų uždegimą);
- miego sutrikimai;
- impotencija;
- uždegimai.

Retas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių)

- leukemija (vėžys, pažeidžiantis kraują ir kaulų čiulpus);
- sunki alerginė reakcija su šoku;
- išsėtinė sklerozė;
- nervų sutrikimai (kaip antai akies regos nervo uždegimas ir *Guillain-Barré* sindromas, galintis sukelti raumenų silpnumą, nenormalius jautimus, dilgčiojimą rankose ir viršutinėje kūno dalyje);
- širdies darbo sustojimas;
- plaučių fibrozė (plaučių audinio surandėjimas);
- žarnų perforacija (žarnos sienelės prakiurimas);
- hepatitas (kepenų uždegimas);
- hepatito B infekcijos kartotinis suaktyvėjimas;
- autoimuninis hepatitas (nuosavos organizmo imuninės sistemos sukeltas kepenų uždegimas);
- odos vaskulitas (odos kraujagyslių uždegimas);
- *Stevens-Johnson* sindromas (gyvybei pavojinga reakcija, pasireiškianti į gripą panašiais simptomais ir pūsliu bėrimu);
- veido edema (veido patinimas), susijusi su alergine reakcija;
- daugiaformė eritema (uždegiminis odos bėrimas);
- į vilkligę panašus sindromas;
- angioneurozinė edema (atskirų odos sričių patinimas);
- lichenoidinė odos reakcija (rausvai violetinis niežtinis bėrimas).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- hepatospleninė T ląstelių limfoma (retas kraujo vėžys, kuris dažnai baigiasi mirtimi);
- Merkelio ląstelių karcinoma (odos vėžio rūšis);
- Kapoši sarkoma – retos rūšies vėžys, kuriuo susergama užsikrėtus žmogaus pūslelinės (herpes) – 8 virusu. Kapoši sarkoma dažniausiai pasireiškia kaip rausvi odos pažeidimai.
- kepenų nepakankamumas;

- būklės, vadinamos dermatomiozitu, pablogėjimas (pasireiškia odos bėrimu su kartu pasireiškiančiu raumenų silpnumu);
- padidėjęs kūno svoris (daugumos pacientų svorio padidėjimas buvo mažas).

Tam tikras šalutinis poveikis, stebėtas vartojant adalimumabą, gali būti besimptomis ir gali būti nustatytas tik atlikus kraujo tyrimus. Tai gali būti:

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- mažas baltųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;
- mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;
- padidėjęs lipidų kiekis kraujyje;
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas.

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- didelis baltųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;
- mažas trombocitų skaičius kraujyje;
- padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje;
- nenormalus natrio kiekis kraujyje;
- mažas kalcio kiekis kraujyje;
- mažas fosfatų kiekis kraujyje;
- didelis gliukozės kiekis kraujyje;
- didelis laktatdehidrogenazės kiekis kraujyje;
- autoantikūnai, randami kraujyje;
- mažas kalio kiekis kraujyje.

Nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- padidėjęs bilirubino kiekis (kepenų tyrimas iš kraujo).

Retas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių)

- mažas baltųjų, raudonųjų kraujo kūnelių ir trombocitų skaičius kraujyje.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Amsparity

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės, lizdinės plokštelės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Kitos galimos laikymo sąlygos

Kai reikia (pvz., keliaujant), vieną Amsparity užpildytą švirkštą galima laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 30 °C) ne ilgiau kaip 30 parų. Pasirūpinkite, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Kai tik švirkštas išimamas iš šaldytuvo ir laikomas kambario temperatūroje, jį **reikia sunaudoti per 30 parų arba išmesti**, net ir tuo atveju, jeigu jis vėl buvo įdėtas į šaldytuvą.

Turite užsirašyti datą, kada švirkštas buvo pirmą kartą išimtas iš šaldytuvo, bei datą, kada jį reikia išmesti.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite gydytojo arba vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Amsparity sudėtis

Veiklioji medžiaga yra adalimumabas.

Pagalbinės medžiagos yra L-histidinas, L-histidino hidrochloridas monohidratas, sacharozė, dinatrio edetatas dihidratas, L-metioninas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo (žr. „Amsparity sudėtyje yra polisorbato 80“ ir „Amsparity sudėtyje yra natrio“ 2 skyriuje).

Amsparity užpildyto švirkšto išvaizda ir pakuotės turinys

Amsparity 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte tiekiamas kaip sterilus 40 mg adalimumabo tirpalas, ištirpintas 0,8 ml tirpalo.

Amsparity užpildytas švirkštas – tai stiklinis švirkštas, kuriame yra skaidraus bespalvio arba labai šviesiai rusvo adalimumabo tirpalo. Kiekvienoje pakuotėje yra 1, 2, 4 arba 6 užpildyti švirkštai, skirti naudoti pacientui, su atitinkamai 2 (1 atsarginis), 2, 4 arba 6 alkoholiu suvilgytais tamponais.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Amsparity gali būti tiekiamas flakone, užpildytame švirkšte ir (arba) užpildytame švirkštiklyje.

Registruotojas

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

Gamintojas

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgija

Arba

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España
Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland Unlimited
Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf.

Tel: +354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<https://www.ema.europa.eu>.

VARTOJIMO INSTRUKCIJA

Amsparity (adalimumabas)

40 mg

Vienadozis užpildytas švirkštas, skirtas leisti po oda

Neišmeskite šio lapelio. Tai nuoseklios instrukcijos, kuriomis nurodoma, kaip paruošti ir suleisti injekciją.

Laikykite Amsparity užpildytą švirkštą šaldytuve nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje.

Iki naudojimo laikykite Amsparity užpildytą švirkštą gamintojo dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo tiesioginės saulės šviesos.

Jei reikia, pavyzdžiui, kai keliaujate, Amsparity užpildytą švirkštą galite laikyti iki 30 °C kambario temperatūroje ne ilgiau kaip 30 parų.

Laikykite Amsparity, injekcijos priemones ir kitus vaistus vaikams nepasiekiamoje vietoje.

Injekcinis vaistas Amsparity tiekiamas vienkartiniam vieną kartą naudojamam užpildytam švirkšte, kuriame yra viena vaisto dozė.

Nemėginkite sau leisti Amsparity, kol neperskaitėte ir nesupratote vartojimo instrukcijos. Jei Jūsų gydytojas, slaugytojas ar vaistininkas nuspręstų, kad Amsparity galite patys susileisti namuose arba jį gali suleisti prižiūrintis asmuo, turėtumėte išmokti, kaip teisingai paruošti ir suleisti Amsparity.

Taip pat svarbu pasikalbėti su savo gydytoju, slaugytoju ar vaistininku ir įsitikinti, kad suprantate Amsparity dozavimo nurodymus. Kad nepamirštumėte, kada suleisti Amsparity, galite iš anksto pasižymėti kalendoriuje. Jei Jūs arba Jus prižiūrintis asmuo turite klausimų, kaip teisingai suleisti Amsparity, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.

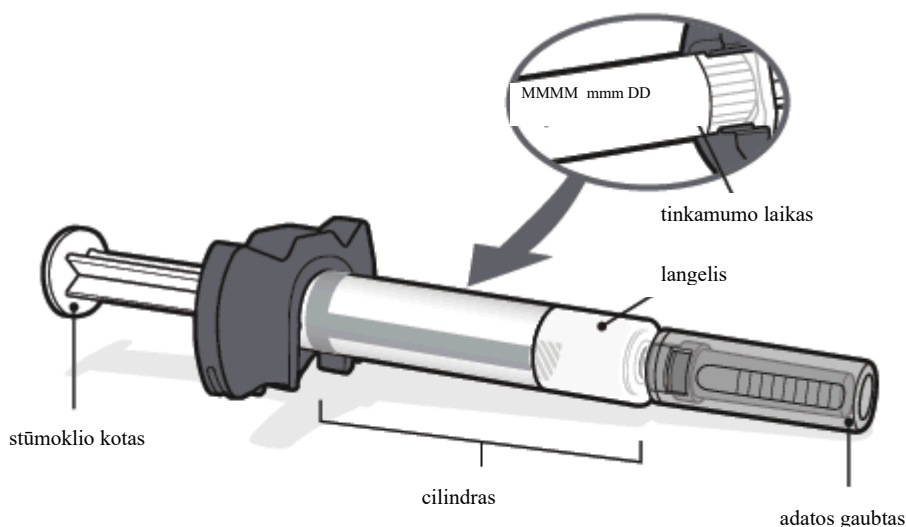
Baigus tinkamą mokymą, injekcinį vaistą Amsparity galima leisti savarankiškai arba jį gali suleisti prižiūrintis asmuo.

1. Reikiamos priemonės

- Kiekvienai Amsparity injekcijai Jums reikės toliau nurodytų priemonių. Susiraskite švarų lygų paviršių, ant kurio susidėsite priemones.

- Vienas Amsparity užpildytas švirkštas dėkle (yra dėžutėje);
- Vienas alkoholyje suvilgytas tamponas (yra dėžutėje);
- Vienas vatos gumulėlis arba marlės tamponas (Amsparity dėžutėje nėra);
- Tinkama aštrių atliekų talpyklė (Amsparity dėžutėje nėra).

Svarbu: jeigu turite klausimų apie Amsparity užpildytą švirkštą arba vaistą, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.



Pasiruošimas

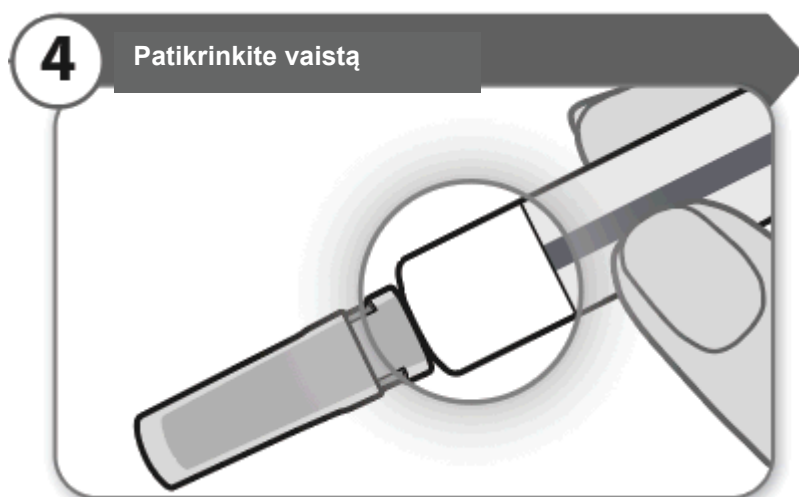
- Išimkite Amsparity dėžutę iš šaldytuvo.
- Atidarykite dėžutę ir išimkite dėklą su užpildytu švirkštu.
- Patikrinkite dėžutę ir dėklą; **nenaudokite**, jeigu:
 - pasibaigęs tinkamumo laikas;
 - įtaisas buvo užšaldytas arba atitirpintas;
 - įtaisas buvo nukritęs, net jeigu atrodo nepažeistas;
 - įtaisas išimtas iš šaldytuvo ir laikytas daugiau nei 30 parų;
 - atrodo, kad įtaisas pažeistas;
 - pažeisti naujos dėžutės sandarikliai.
- Jei taikoma bet kuri iš aukščiau išvardytų sąlygų, užpildytą švirkštą išmeskite taip pat, kaip naudotą. Jums reikės naujo užpildyto švirkšto, kad suleisti vaistą.
- Nusiplaukite rankas muilu su vandeniu ir gerai nusauskite.

Jeigu turite daugiau klausimų apie šį vaistą, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.



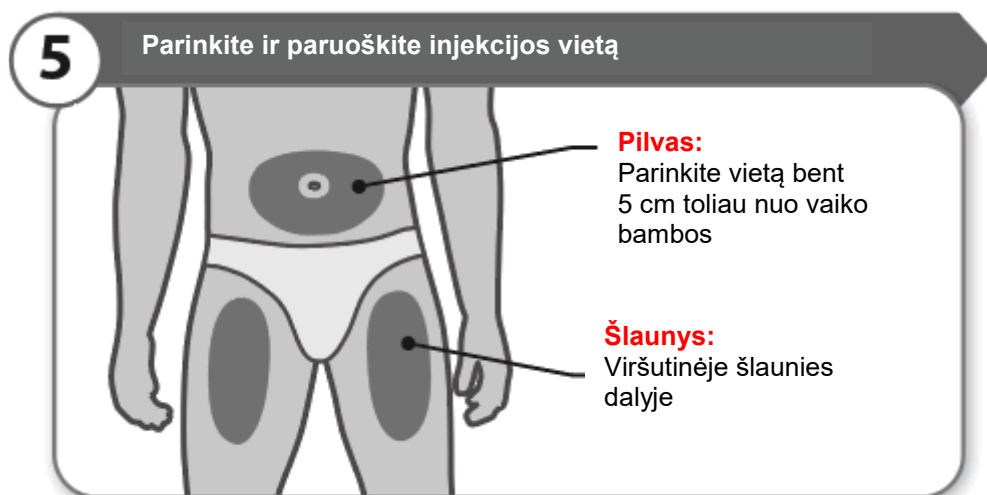
- Nuplėškite popierinį sandariklį nuo dėklo.
- Išimkite iš dėklo 1 užpildytą švirkštą ir padėkite gamintojo dėžutę su nenaudotais užpildytais švirkštais atgal į šaldytuvą.
- **Nenaudokite** švirkšto, jeigu jis atrodo pažeistas.
- Užpildytą švirkštą galima naudoti iškart išėmus iš šaldytuvo.
- Gali būti, kad naudojant iki kambario temperatūros sušilusį užpildytą švirkštą dūris bus mažiau skausmingas ar sumažės diskomfortas. Prieš leisdami vaistą palaikykite užpildytą švirkštą kambario temperatūroje 15–30 minučių, atokiau nuo tiesioginių saulės spindulių.
- **Nenuimkite** adatos gaubto nuo užpildyto švirkšto, kol nesate pasiruošę leisti vaistą.

Kad išvengtumėte susižalojimo, visada laikykite užpildytą švirkštą už švirkšto cilindro.



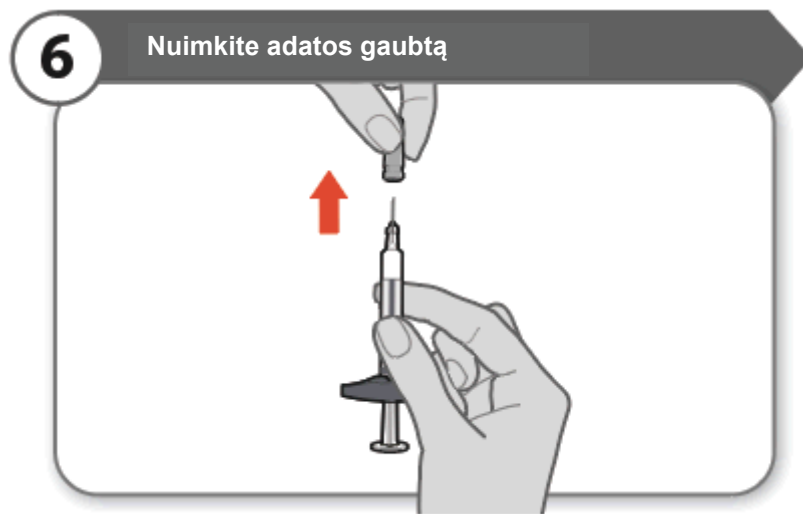
- Gerai apžiūrėkite vaistą, matomą langelyje.
- Atsargiai pakreipkite užpildytą švirkštą pirmyn atgal ir patikrinkite vaistą.
- **Nekratykite** užpildyto švirkšto. Kratydami galite sugadinti vaistą.
- Įsitikinkite, kad vaistas užpildytame švirkšte yra skaidrus ir bespalvis arba labai šviesiai rusvas; jame nėra nuosėdų arba dalelių. Vienas ar daugiau oro burbuliukų langelyje – normalu. **Nemėginkite** šalinti oro burbuliukų.

Jeigu turite daugiau klausimų apie šį vaistą, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.

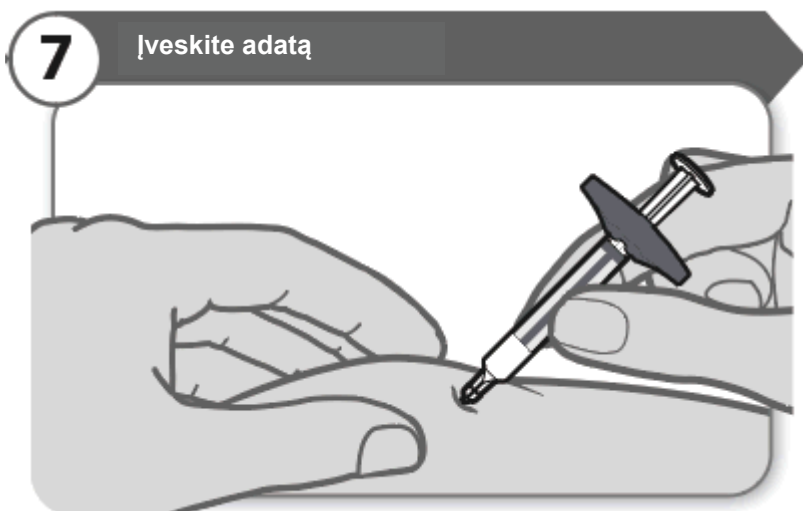


- Kiekvienai injekcijai pasirinkite kitą vietą.
- **Neleiskite** vaisto į kaulėtas sritis arba sritis, kur oda pamėlusi, paraudusi, skausminga (jautri) arba sukietėjusi. Venkite leisti vaistą į sritis, kuriose yra randų arba strijų.
 - Jeigu sergate psoriaze, **neleiskite** vaisto tiesiai į pakilusias, sustorėjusias, raudonas ar pleiskanotas dėmes ar pažeidimus ant odos.

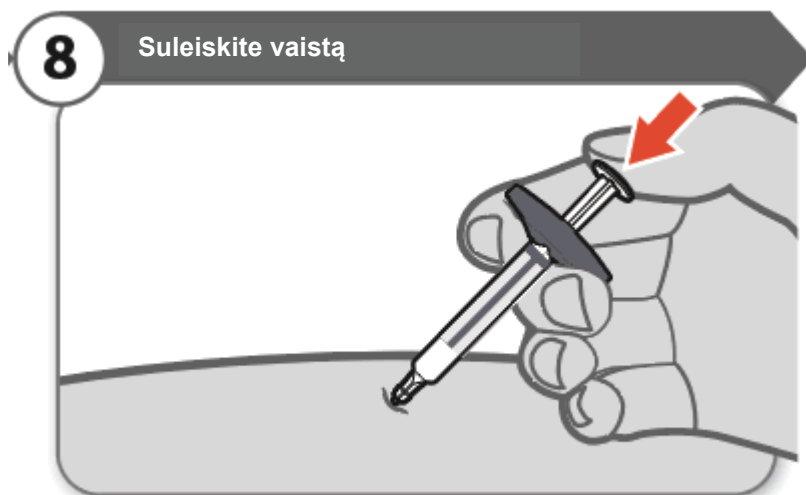
- **Neleiskite** vaisto per drabužius.
- Nuvalykite injekcijos vietą alkoholiu suvilgytu tamponu.
- Palaukite, kol injekcijos vieta išdžius.



- Laikykite užpildytą švirkštą suėmę už švirkšto cilindro. Kai būsite pasiruošę leisti vaistą, nuimkite adatos gaubtą atsargiai traukdami tiesiai, tolyn nuo savo kūno.
 - Normalu, kad nuėmus adatos gaubtą ant adatos smaigalio matosi keli vaisto lašai.
 - Išmeskite adatos gaubtą į aštrių atliekų talpyklę.
- Pastaba.** Atsargiai elkitės su užpildytu švirkštu, kad netyčia nesusižeistumėte įsidūrę adata.



- Švelniai suimkite odos klostę nuvalytoje injekcijos vietos srityje.
 - Įveskite visą adatą į odą 45 laipsnių kampų, kaip parodyta.
 - Įvedę adatą, atleiskite suimtą odą.
- Svarbu: nebeskite** adatos į odą pakartotinai. Jeigu adata jau buvo įbasta į odą, o Jūs persigalvotumėte dėl injekcijos vietos, Jums reikės pakaitinio užpildyto švirkšto.



- Lėtai ir tolygiai spausdami stumkite stūmoklio kotą žemyn iki galo, kol cilindras bus tuščias. Paprastai dozė suleidžiama per 2–5 sekundes.
Pastaba. Iki galo nuspaudus stūmoklį rekomenduojama palaikyti užpildytą švirkštą odoje dar 5 sekundes.
- Ištraukite adatą iš odos pakreiptą tuo pačiu kampu, kaip ir įvedėte.



- Patikrinkite, ar užpildytame švirkšte visiškai neliko vaisto.
- **Jokiu būdu negalima įbesti adatos dar kartą.**
- **Jokiu būdu negalima vėl uždėti adatos gaubto.**
Pastaba. Jeigu pilkasis kamštis nėra parodytoje padėtyje, gali būti, kad suleidote ne visą vaistą. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.

10**Išmeskite naudotą švirkštą**

- Iškart išmeskite švirkštą, kaip nurodė gydytojas, slaugytojas arba vaistininkas ir laikydamiesi vietos sveikatos ir saugumo teisės aktų.

11**Po injekcijos**

- Gerai apžiūrėkite injekcijos vietą. Jeigu matote kraujo, švariu vatos gumuliuku ar marlės tamponu lengvai paspaudę palaikykite ant injekcijos vietos kelias sekundes.
- **Netrinkite** injekcijos vietos.

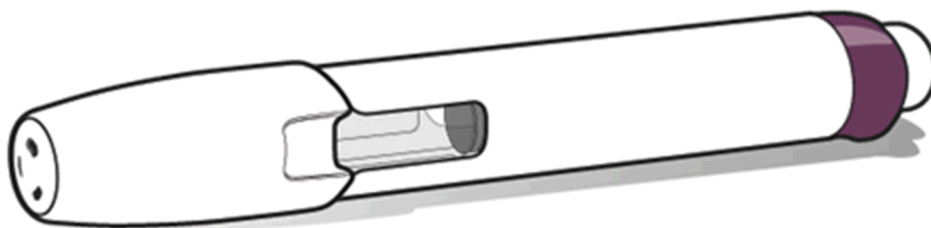
Pastaba. Nenaudotus švirkštus laikykite šaldytuve, gamintojo dėžutėje.

Žiūrėkite

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Amsparity 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje adalimumabas (*adalimumabum*)



Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Gydytojas Jums duos paciento priminimo kortelę su svarbia informacija, kurią turite žinoti prieš pradėdami gydytis Amsparity ir Amsparity gydymo metu. Šią paciento priminimo kortelę turėkite su savimi.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką (žr. 4 skyrių).

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Amsparity ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Amsparity
3. Kaip vartoti Amsparity
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Amsparity
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Amsparity ir kam jis vartojamas

Amsparity sudėtyje yra veikliosios medžiagos adalimumabo – vaisto, veikiančio organizmo imuninę (gynybos) sistemą.

Amsparity skirtas toliau išvardytoms uždegiminėms ligoms gydyti:

- reumatoidiniam artritui;
- jaunatviniam idiopatiniam poliartritui;
- su entezitu susijusiam artritui vaikams;
- ankilozuojančiam spondilitui;
- ašiniam spondiloartritui be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių;
- psoriaziniam artritui;
- psoriazei;
- supūliavusiam hidradenitui;
- Krono ligai;
- opiniam kolitui ir
- neinfekciniam uveitui.

Amsparity veikloji medžiaga adalimumabas yra monokloninis antikūnas. Monokloniniai antikūnai – tai tokie baltymai, kurie rišasi su tam tikru taikiniu organizme.

Adalimumabo taikiny yra kitas baltymas, vadinamas naviko nekrozės faktoriumi (TNF α), kuris yra imuninės (gynybos) sistemos dalis ir kurio padaugėja sergant aukščiau išvardytomis uždegiminėmis ligomis. Amsparity, susijungęs su TNF α , blokuoja jo veikimą ir mažina šių ligų keliamą uždegiminį procesą.

Reumatoidinis artritas

Reumatoidinis artritas – tai uždegiminė sąnarių liga.

Amsparity skirtas suaugusiems reumatoidiniam artritui gydyti. Jeigu sergate vidutinio sunkumo arba sunkiu aktyviu reumatoidiniu artritu, pirmiausia Jums gali skirti kitų ligos eigą modifikuojančių vaistų, pavyzdžiui, metotreksato. Jeigu šių vaistų poveikis nepakankamas, Jums reumatoidiniam artritui gydyti skirs Amsparity.

Amsparity taip pat gali būti skirtas sunkiam, aktyviam ir progresuojančiam reumatoidiniam artritui gydyti be ankstesnio gydymo metotreksatu.

Amsparity gali sulėtinti ligos sukeltą sąnarių kremzlės ir kaulo struktūros pakenkimą ir pagerinti fizinę funkciją.

Paprastai Amsparity vartojamas su metotreksatu. Jeigu gydytojo nuomone metotreksato vartoti nereikia, Amsparity galima vartoti vieną.

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas – tai uždegiminė sąnarių liga, paprastai išsivystanti vaikystėje.

Amsparity skirtas nuo 2 iki 17 metų amžiaus vaikams ir paaugliams jaunatviniam idiopatiniam poliartritui gydyti. Pacientams pirmiausiai gali būti skirta kitų ligos eigą keičiančių vaistų, pavyzdžiui, metotreksato. Jeigu šių vaistų poveikis nepakankamas, jaunatviniam idiopatiniam poliartritui gydyti pacientui bus skirta Amsparity.

Su entezitu susijęs artritas vaikams

Su entezitu susijęs artritas vaikams – tai uždegiminė sąnarių ir vietų, kuriose sausgyslės jungiasi prie kaulo, liga.

Amsparity skirtas nuo 6 iki 17 metų amžiaus vaikams ir paaugliams su entezitu susijusiam artritui gydyti. Jūsų vaikui pirmiausiai galėjo būti skirta kitų ligos eigą keičiančių vaistų, pavyzdžiui, metotreksato. Jeigu šių vaistų poveikis nepakankamas, Jūsų vaiko su entezitu susijusiam artritui gydyti bus skirta Amsparity.

Ankilozuojantis spondilitas ir ašinis spondiloartritas be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių

Ankilozuojantis spondilitas ir ašinis spondiloartritas be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių – tai stuburo uždegiminė liga.

Amsparity skirtas suaugusiems šioms ligoms gydyti. Jeigu sergate ankilozuojančiu spondilitu ar ašiniu spondiloartritu be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių, Jums pirmiausiai skirs kitų vaistų. Jeigu šių vaistų poveikis nepakankamas, ligos požymiams ir simptomams sumažinti Jums skirs Amsparity.

Psoriazinis artritas

Psoriazinis artritas – tai su psoriaze susijęs sąnarių uždegimas.

Amsparity skirtas suaugusiesiems psoriaziniam artritui gydyti. Amsparity gali sulėtinti ligos sukeltą sąnarių kremzlės ir kaulo pažeidimo progresavimą ir pagerinti fizinę funkciją.

Plokštelinė psoriazė suaugusiesiems ir vaikams

Plokštelinė psoriazė – tai uždegiminė odą pažeidžianti liga, kuria sergant ant odos atsiranda raudonų sluoksniuotų su plutele ir padengtų sidabriniais žvynais plotų. Plokštelinė psoriazė gali paveikti ir nagus, dėl to jie ima trupėti, sustorėja ir atstoja nuo nago guolio, o tai gali būti skausminga. Manoma, kad psoriazė sukelia organizmo imuninės sistemos sutrikimas, dėl ko padidėja odos ląstelių gamyba.

Amsparity skirtas suaugusiųjų vidutinio sunkumo ir sunkiai plokštelinei psoriazei gydyti. Amsparity taip pat skirtas sunkiai plokštelinei psoriazei gydyti nuo 4 iki 17 metų amžiaus vaikams ir paaugliams, kuriems ant odos tepami vaistai ir gydymas UV spinduliais buvo neveiksmingi arba netiko.

Supūliavęs hidradenitas suaugusiesiems ir paaugliams

Supūliavęs hidradenitas (kartais vadinamas pūlingu prakaito liaukų uždegimu) – tai ilgalaikė ir dažnai skausminga uždegiminė odos liga. Ji gali pasireikšti tokiais simptomais kaip skausmingi mazgeliai (gumbai) ir abscesai (votys), iš kurių gali skirtis pūliai. Dažniausiai paveikiamos tam tikros odos vietos, pvz., oda po krūtimis, pažastys, vidinė šlaunų pusė, kirkšnys ir sėdmenys. Pažeistose vietose taip pat gali likti randų.

Amsparity skirtas nuo 12 metų amžiaus suaugusiesiems ir paaugliams supūliavusiam hidradenitui gydyti. Amsparity gali sumažinti esančių mazgelių ir abscesų skaičių ir skausmą, kuris dažnai būna susijęs su liga. Jums pirmiausia gali paskirti kitų vaistų. Jeigu šių vaistų poveikis nepakankamas, Jums skirs Amsparity.

Krono liga suaugusiesiems ir vaikams

Krono liga – tai uždegiminė virškinimo trakto liga.

Amsparity skirtas nuo 6 iki 17 metų amžiaus suaugusiesiems ir vaikams Krono ligai gydyti.

Jeigu sergate Krono liga, pirmiausia Jus gydys kitais vaistais. Jeigu šie vaistai neveikia tinkamai, Krono ligos požymiams ir simptomams palengvinti Jums skirs Amsparity.

Opinis kolitas suaugusiesiems ir vaikams

Opinis kolitas – tai uždegiminė storosios žarnos liga.

Amsparity skirtas suaugusiesiems ir vaikams nuo 6 iki 17 metų, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkiu opiniu kolitu, gydyti. Jeigu sergate opiniu kolitu, Jums pirmiausia gali būti skiriami kitai vaistai. Jeigu šių vaistų poveikis nepakankamas, ligos požymiams ir simptomams sumažinti Jums skirs Amsparity.

Neinfekcinis uveitas suaugusiesiems ir vaikams

Neinfekcinis uveitas – tai uždegiminė liga, paveikianti tam tikrą akies dalį. Dėl šio uždegimo gali pablogėti rega ir (arba) akyje atsirasti drumzlių (juodų taškelį ar plonų linijų, judančių regos lauke). Amsparity veikia mažindamas šį uždegimą.

Amsparity skirtas gydyti

- suaugusiesiems, sergantiems neinfekciniu uveitu su uždegimu, paveikiančiu užpakalinę akies dalį.

- nuo 2 metų amžiaus vaikams, sergantiems lėtiniu neinfekciniu uveitu su uždegimu, paveikiančiu priekinę akies dalį.

Gali būti, kad pirmiau Jums skyrė kitų vaistų. Jeigu šių vaistų poveikis nepakankamas, ligos požymiams ir simptomams sumažinti Jums skirs Amsparity.

2. Kas žinotina prieš vartojant Amsparity

Amsparity vartoti negalima

- Jeigu yra alergija adalimumabui ar bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- Jeigu sergate sunkia infekcine liga, įskaitant aktyvią tuberkuliozę, sepsį (kraujo užkrėtimą) arba oportunistinę infekciją (neįprastos infekcinės ligos, susijusios su nusilpusia imunine sistema). Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu atsirado infekcijų simptomų, tokių kaip karščiavimas, žaizdos, nuovargis, dantų problemos (žr. skyrių „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).
- Jeigu yra vidutinio sunkumo ar sunkus širdies nepakankamumas. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu turėjote arba turite sunkią širdies ligą (žr. „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku prieš pradėdami vartoti Amsparity.

Svarbu, kad Jūs ir gydytojas užrašytumėte Jūsų vaisto pavadinimą ir serijos numerį.

Alerginės reakcijos

- Jeigu pasireiškia alerginės reakcijos, kurių simptomai yra spaudimas krūtinėje, švokštimas, svaigulys, tinimas arba bėrimas – daugiau Amsparity leisti negalima. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes retais atvejais šios reakcijos gali būti pavojingos gyvybei.

Infekcijos

- Jeigu sergate infekcine liga, įskaitant ilgalaikę infekciją arba lokalizuotą infekciją (pvz., kojos opa), prieš pradėdami vartoti Amsparity pasitarkite su gydytoju. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.
- Vartodami Amsparity galite daug greičiau susirgti infekcine liga. Ši rizika gali padidėti, jeigu sergate plaučių ligomis. Šios infekcijos gali būti pavojingos ir tai gali būti tuberkuliozė; virusų, grybelių, parazitų arba bakterijų sukeltos infekcijos arba kitos oportunistinės infekcijos (sukeltos paprastai neinfekcinių mikroorganizmų) ir sepsis (kraujo užkrėtimas). Retais atvejais šios infekcijos gali būti pavojingos gyvybei. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu sukarščiavote, atsirado žaizdų, nuovargis ar dantų problemų. Gydytojas gali patarti laikinai sustabdyti Amsparity vartojimą.

Tuberkuliozė (TB)

- Kadangi gauta pranešimų apie tuberkuliozės atvejus pacientams, vartojusiems adalimumabą, prieš skirdamas Amsparity gydytojas Jus ištirs, ar nėra tuberkuliozės požymių ir simptomų. Gydytojas atliks išsamų medicininį vertinimą, įskaitant ligos istorijos peržiūrą ir atrenkamojo tikrinimo testus (pavyzdžiui, krūtinės ląstos rentgenogramą ir tuberkulino testą). Informacija apie atliktus tyrimus ir jų rezultatus turi būti pažymėta paciento priminimo kortelėje.

- Labai svarbu pasakyti gydytojui, jeigu esate sirgę tuberkulioze arba artimai bendravote su sergančiu tuberkulioze žmogumi.
- Gydomo metu gali išsivystyti tuberkuliozė, net jeigu Jums taikytas profilaktinis tuberkuliozės gydymas.
- Jeigu gydantis ar po gydymo atsiranda tuberkuliozės simptomų (pavyzdžiui, nepraeinantis kosulys, mažėja kūno svoris, energijos stygius, nedidelis karščiavimas) ar kitos infekcijos požymių, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Kelioninė ir (arba) pasikartojanti infekcija

- Pasakykite gydytojui, jeigu gyvenote arba keliavote vietovėse, kuriose pasitaiko endeminių (regionui būdingų) grybelinių infekcijų, tokių kaip histoplazmozė, kokcidiodomikozė arba blastomikozė.
- Pasakykite gydytojui, jeigu pasitaiko pasikartojančių infekcijų arba kitų sutrikimų, didinančių infekcijų riziką.
- Gydomo Amsparity metu turite kreipti ypatingą dėmesį į infekcijos požymius. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu pasireiškia infekcijos požymių: sukarščiavote, atsirado žaizdų, nuovargis ar dantų problemų.

Hepatito B virusas

- Pasakykite gydytojui, jeigu esate hepatito B viruso (HBV) nešiotas, jeigu sergate aktyvia HBV infekcija arba jeigu manote, kad Jums kyla rizika užsikrėsti HBV. Gydytojas turi Jus patikrinti dėl HBV. Adalimumabas gali suaktyvinti HBV infekciją žmonėms, kurie yra šio viruso nešiotai. Tam tikrais retai pasitaikančiais atvejais, ypač jeigu vartojate kitų imuninę sistemą slopinančių vaistų, kartotinis HBV infekcijos suaktyvėjimas gali būti pavojingas gyvybei.

Vyresnis kaip 65 metų amžius

- Jeigu Jums daugiau kaip 65 metai, vartodamas Amsparity galite būti imlesni infekcijoms. Gydomo Amsparity metu Jūs ir gydytojas turite kreipti ypatingą dėmesį į infekcijos požymius. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu pasireiškia infekcijos požymių: sukarščiavote, atsirado žaizdų, nuovargis ar dantų problemų.

Operacijos ar dantų gydymas

- Jeigu Jums numatyta atlikti chirurginę operaciją arba dantų procedūras, pasakykite gydytojui, kad vartojate Amsparity. Gydytojas gali patarti laikinai sustabdyti Amsparity vartojimą.

Demielinizuojanti liga

- Jeigu sergate arba susirgote demielinizuojančia liga (liga, pažeidžianti nervus izoliuojanti sluoksnį, kaip antai išsėtinė sklerozė), gydytojas nuspręs, ar Jums galima skirti Amsparity arba tęsti gydymą juo. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškia tokie simptomai kaip regėjimo pokyčiai, rankų ar kojų silpnumas arba bet kurios kūno dalies nutirpimas ar dilgčiojimas.

Skiepijimas

- Tam tikrose vakcinose yra gyvų, tačiau susilpnintų ligą sukeliančių bakterijų arba virusų, galinčių sukelti infekcijas; tokiomis vakcinomis skiepytis negalima gydymo Amsparity metu.

Prieš skiepydamiesi bet kuria vakcina, pasitarkite su gydytoju. Jeigu yra galimybė, vaikus patartina paskiepyti visais jiems pagal amžių rekomenduojamais skiepais pagal galiojantį skiepų kalendorių prieš pradedant gydyti Amsparity. Jeigu vartojote Amsparity nėštumo metu, maždaug penkis mėnesius nuo paskutinės dozės, kurią gavote būdama nėščia, Jūsų kūdikiui gali kilti didesnė rizika susirgti infekcine liga. Svarbu, kad pasakytumėte savo kūdikio gydytojams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad vartojote Amsparity nėštumo metu, kad jie galėtų nuspręsti, kada skiepyti Jūsų kūdikį.

Širdies nepakankamumas

- Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu sirgote arba sergate sunkia širdies liga. Jeigu turite nesunkų širdies nepakankamumą ir vartojate Amsparity, gydytojas turi atidžiai stebėti širdies nepakankamumo būklę. Jeigu iš naujo išsivystė arba paūmėjo esamas širdies nepakankamumas (pvz., prasidėjo dusulys arba patino pėdos), nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Karščiavimas, kraujosruvos, kraujavimas ar išblyškimas

- Tam tikrų pacientų organizme gali gamintis per mažai kraujo ląstelių, kovojančių su infekcijomis arba padedančių sustabdyti kraujavimą. Jeigu ėmėte karščiuoti ir temperatūra nekrenta, greitai atsiranda mėlynių ar lengvai prasideda kraujavimas ar jeigu atrodo labai išblyškę, nedelsdami susisiekit su gydytoju. Gali būti, kad gydytojas nutars nutraukti gydymą.

Vėžys

- Labai retais atvejais pranešta apie tam tikros rūšies vėžį, išsivysčiusį adalimumabą arba kitus TNF α blokatorius vartojantiems vaikams ir suaugusiesiems. Žmonėms, sergantiems sunkesnės formos reumatoidiniu artritu ilgesnį laiką, gali kilti didesnė nei vidutinė rizika susirgti limfoma ir leukemija (tam tikrų rūšių vėžiu, pažeidžiančiu kraujo ląsteles ir kaulų čiulpus). Jeigu vartojate Amsparity, gali padidėti rizika susirgti limfoma, leukemija ar kitu vėžiu. Retais atvejais adalimumabą vartojantys pacientai susirgo nedažnai pasitaikančio ir sunkaus tipo limfoma. Kai kurie tų pacientų taip pat vartojo vaistus azatiopriną arba merkaptopuriną. Jeigu kartu su Amsparity vartojate azatiopriną arba merkaptopuriną, pasakykite gydytojui.
- Be to, adalimumabą vartojantiems pacientams pasitaikė nemelanominio odos vėžio atvejų. Jeigu gydymo metu arba po jo ant odos atsiranda naujų pažeistų vietų arba jeigu pakinta esamų pažeidimų išvaizda, pasakykite gydytojui.
- Tam tikros rūšies plaučių liga, vadinama lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), sergančius pacientus gydant kitu TNF α blokatoriumi nustatyta kitų rūšių (ne limfomos) vėžio atvejų. Jeigu sergate LOPL arba daug rūkote, turite aptarti su gydytoju, ar Jums tinka gydymas TNF α blokatoriumi.

Autoimuninė liga

- Retais atvejais gydymas Amsparity gali sukelti į vilkligę panašų sindromą. Susisiekit su gydytoju, jeigu pasireiškia tokie simptomai kaip nepraeinantis nepaaiškinamas bėrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas arba nuovargis.

Kiti vaistai ir Amsparity

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Amsparity galima vartoti kartu su metotreksatu arba tam tikrais ligos eigą modifikuojančiais vaistais nuo reumato (pavyzdžiui, sulfasalazinu, hidroksichlorokvinu, leflunomidu ir injekciniais aukso preparatais), kortikosteroidais arba skausmą malšinančiais vaistais, įskaitant nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU).

Dėl padidėjusios sunkios infekcijos rizikos Amsparity negalima vartoti su vaistais, kuriuose yra veikliosios medžiagos anakinros ar abatacepto. Adalimumabo, kaip ir kitų TNF- antagonistų, nepatartina vartoti kartu su anakinra arba abataceptu dėl galimos padidėjusios rizikos susirgti infekcine liga, įskaitant pavojingas infekcijas, ir dėl kitos galimos farmakologinės sąveikos. Jeigu turite klausimų, kreipkitės į gydytoją.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Vartodama Amsparity ir mažiausiai 5 mėnesius po paskutiniosios šio vaisto dozės turite taikyti veiksmingą kontracepcijos metodą nėštumui išvengti.

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai pasitarkite su gydytoju dėl šio vaisto vartojimo.

Amsparity nėštumo metu galima vartoti, tik jeigu būtinai reikia.

Remiantis nėščiųjų tyrimu, nėštumo metu adalimumabą vartojusias moteris palyginus su ta pačia liga sirgusiomis bet adalimumabo nevartojusiomis moterimis, padidėjusios apsigimimų rizikos nepastebėta.

Amsparity galima vartoti žindymo laikotarpiu.

Jeigu vartojote Amsparity nėštumo metu, Jūsų kūdikiui gali kilti didesnė rizika susirgti infekcine liga. Svarbu, kad prieš skiepijant kūdikį pasakytumėte kūdikio gydytojui ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad vartojote Amsparity nėštumo metu. Daugiau informacijos apie skiepijimą žiūrėkite skyriuje „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Amsparity gali silpnai veikti gebėjimą vairuoti, važiuoti dviračiu ar valdyti mechanizmus. Vartojant Amsparity gali pasireikšti patalpos sukimosi pojūtis (vertigo tipo svaigulys) ir regos sutrikimų.

Amsparity sudėtyje yra polisorbato 80

Šio vaisto 0,8 ml vienadoziame užpildytame švirkštiklyje yra 0,16 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,2 mg/ml polisorbato 80. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei Jums nustatyta alergija, pasakykite gydytojui.

Amsparity sudėtyje yra natrio

Šio vaisto 0,8 ml dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Amsparity

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Jeigu Jums reikia kitokios dozės, gydytojas gali skirti kitokio stiprumo Amsparity.

Amsparity leidžiamas po oda (injekcija po oda).

Suaugusieji, sergantys reumatoidiniu artritu, psoriaziniu artritu, ankilozuojančiu spondilitu arba ašiniu spondiloartritu be radiografinių ankilozuojančio spondilito požymių

Įprastinė dozė suaugusiesiems, sergantiems reumatoidiniu artritu, ankilozuojančiu spondilitu, ašiniu spondiloartritu be radiografinių požymių ir pacientams, sergantiems psoriaziniu artritu, yra 40 mg adalimumabo, suleidžiamo po oda vieną kartą kas antrą savaitę.

Esant reumatoidiniam artritui ir vartojant Amsparity, toliau tęsiamas gydymas metotreksatu. Jeigu gydytojas nuspręs, kad metotreksato vartoti nereikia, Amsparity galima vartoti vieną.

Jeigu sergate reumatoidiniu artritu ir kartu su Amsparity nevartojate metotreksato, gydytojas gali nuspręsti skirti 40 mg adalimumabo kiekvieną savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Vaikai, paaugliai ir suaugusieji, sergantys jaunatviniu idiopatinio poliartritu

Nuo 2 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys nuo 10 kg iki mažiau kaip 30 kg

Rekomenduojama Amsparity dozė yra 20 mg kas antrą savaitę.

Nuo 2 metų amžiaus vaikai, paaugliai ir suaugusieji, sveriantys 30 kg arba daugiau

Rekomenduojama Amsparity dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.

Vaikai, paaugliai ir suaugusieji, sergantys su entezitu susijusiu artritu

Nuo 6 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys nuo 15 kg iki mažiau kaip 30 kg

Rekomenduojama Amsparity dozė yra 20 mg kas antrą savaitę.

Nuo 6 metų amžiaus vaikai, paaugliai ir suaugusieji, sveriantys 30 kg arba daugiau

Rekomenduojama Amsparity dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.

Suaugusieji, sergantys psoriaze

Įprastinė dozė psoriaze sergantiems suaugusiesiems yra pradinė 80 mg dozė (dvi 40 mg injekcijos per parą), vėliau skiriant 40 mg kas antrą savaitę, pradedant praėjus vienai savaitei po pradinės dozės. Jūs turite leisti Amsparity tokį laikotarpį, kiek liepė gydytojas. Jeigu ši dozė nepakankamai veiksminga, gydytojas gali ją padidinti iki 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Vaikai ir paaugliai, sergantys plokšteline psoriaze

4–17 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys nuo 15 kg iki mažiau kaip 30 kg

Rekomenduojama Amsparity dozė yra 20 mg pradinė dozė, po kurios praėjus savaitei skiriama 20 mg. Vėliau įprastinė dozė yra 20 mg kas antrą savaitę.

4–17 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys 30 kg arba daugiau

Rekomenduojama Amsparity dozė yra 40 mg pradinė dozė, po kurios praėjus savaitei skiriama 40 mg. Vėliau įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.

Suaugusieji, sergantys supūliavusiu hidradenitu

Įprastinė pradinė dozė supūliavusiam hidradenitui gydyti yra 160 mg (vartojama kaip keturios 40 mg injekcijos per parą arba dvi 40 mg injekcijos per parą dvi paras iš eilės), po dviejų savaitių skiriant 80 mg dozę (vartojama kaip dvi 40 mg injekcijos per parą). Dar po dviejų savaitių gydymas tęsiamas vartojant po 40 mg dozę kiekvieną savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę, kaip paskirta gydytojo. Rekomenduojama kasdien pažeistas vietas plauti antiseptiniu plovikliu.

12–17 metų amžiaus paaugliai, sergantys supūliavusiu hidradenitu ir sveriantys 30 kg arba daugiau

Rekomenduojama pradinė Amsparity dozė yra 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą), po kurios skiriama 40 mg kas antrą savaitę dozė, pradedant praėjus vienai savaitei po pradinės dozės. Jeigu ši dozė nepakankamai veiksminga, gydytojas gali ją padidinti iki 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Rekomenduojama kasdien pažeistas vietas plauti antiseptiniu plovikliu.

Suaugusieji, sergantys Krono liga

Įprastas dozavimo režimas Krono ligai gydyti yra 80 mg pradinė dozė (dvi 40 mg injekcijos per parą), po kurios praėjus dviem savaitėms vartojama 40 mg kas antrą savaitę. Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, gydytojas gali skirti pradinę 160 mg dozę (keturias 40 mg injekcijas per vieną parą arba dvi 40 mg injekcijas per parą dvi paras iš eilės), o paskui 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per parą) po dviejų savaitių ir vėliau – po 40 mg kas antrą savaitę. Jeigu ši dozė nepakankamai veiksminga, gydytojas gali ją padidinti iki 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Vaikai ir paaugliai, sergantys Krono liga

Nuo 6 iki 17 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys mažiau nei 40 kg

Įprastas dozavimo režimas yra 40 mg pradinė dozė, po kurios praėjus dviem savaitėms vartojama 20 mg. Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, gydytojas gali skirti pradinę 80 mg dozę (dvi 40 mg injekcijos per parą), po kurios praėjus dviem savaitėms vartojama 40 mg.

Paskui įprastinė dozė yra 20 mg kas antrą savaitę. Jeigu ši dozė nepakankamai veiksminga, gydytojas gali padidinti vartojimo dažnį iki 20 mg kiekvieną savaitę.

6–17 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys 40 kg arba daugiau

Įprastas dozavimo režimas yra 80 mg pradinė dozė (dvi 40 mg injekcijos per parą), po kurios praėjus dviem savaitėms vartojama 40 mg. Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, gydytojas gali skirti pradinę dozę 160 mg (keturios 40 mg injekcijos per parą arba dvi 40 mg injekcijos per parą dvi paras iš eilės), po dviejų savaitių skiriant 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per parą).

Paskui įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę. Jeigu ši dozė nepakankamai veiksminga, gydytojas gali ją padidinti iki 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Suaugusieji, sergantys opinio kolitu

Įprastinė pradinė Amsparity dozė suaugusiesiems opiniam kolitui gydyti yra 160 mg (keturios 40 mg injekcijos per vieną parą arba dvi 40 mg injekcijos per parą dvi paras iš eilės), paskui po dviejų savaitių skiriama 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą), o paskui – 40 mg kas antrą savaitę. Jeigu ši dozė nepakankamai veiksminga, gydytojas gali ją padidinti iki 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Opiniu kolitu sergantys vaikai ir paaugliai

Vaikai ir paaugliai nuo 6 metų, sveriantys mažiau kaip 40 kg

Įprasta pradinė Amsparity dozė yra 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą), po dviejų savaitių skiriama 40 mg (viena 40 mg injekcija). Vėliau įprasta dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.

Pacientai, kuriems sueina 18 metų, kai jie vartoja 40 mg kas antrą savaitę, turėtų tęsti jiems skirtos dozės vartojimą.

Vaikai ir paaugliai nuo 6 metų, sveriantys 40 kg arba daugiau

Įprasta pradinė Amsparity dozė yra 160 mg (keturios 40 mg injekcijos per vieną parą arba dvi 40 mg injekcijos per parą dvi paras iš eilės), po dviejų savačių skiriama 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą). Vėliau įprasta dozė yra 80 mg kas antrą savaitę.

Pacientai, kuriems sueina 18 metų, kai jie vartoja 80 mg kas antrą savaitę, turėtų tęsti jiems skirtos dozės vartojimą.

Suaugusieji, sergantys neinfekciniu uveitu

Įprastinė dozė neinfekciniu uveitu sergantiems suaugusiesiems yra pradinė 80 mg dozė (dvi 40 mg injekcijos per parą), vėliau skiriant po 40 mg kas antrą savaitę, pradedant po pradinės dozės praėjus vienai savaitei. Jūs turite vartoti Amsparity tokį laikotarpį, kiek liepė gydytojas.

Neinfekcinio uveito atveju vartojant Amsparity galima kartu vartoti kortikosteroidus arba kitus imuninę sistemą veikiančius vaistus. Amsparity taip pat galima vartoti vieną.

Nuo 2 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sergantys lėtiniu neinfekciniu uveitu

Nuo 2 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys mažiau kaip 30 kg

Įprastinė Amsparity dozė yra 20 mg kas antrą savaitę kartu su metotreksatu.

Gydytojas taip pat gali skirti pradinę 40 mg dozę, kuri gali būti vartojama likus savaitei iki įprastinės dozės vartojimo pradžios.

Nuo 2 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys 30 kg arba daugiau

Įprastinė Amsparity dozė yra 40 mg kas antrą savaitę kartu su metotreksatu.

Gydytojas taip pat gali skirti pradinę 80 mg dozę, kuri gali būti vartojama likus savaitei iki įprastinės dozės vartojimo pradžios.

Vartojimo metodas ir būdas

Amsparity vartojamas leidžiant po oda (poodinė injekcija).

Išsamūs nurodymai, kaip suleisti Amsparity (vartojimo instrukcija) pateikti šio lapelio pabaigoje.

Ką daryti pavartojus per didelę Amsparity dozę?

Jeigu netyčia suleidote Amsparity dažniau nei reikia, praneškite gydytojui arba vaistininkui ir nurodykite, kad suvartojote vaisto daugiau, nei reikia. Visada su savimi pasiimkite vaisto išorinę dėžutę, net jeigu ji tuščia.

Pamiršus pavartoti Amsparity

Jeigu pamiršote susileisti vaistą, kitą Amsparity dozę suleiskite iš karto prisiminę. Paskui tolesnę dozę suleiskite tą dieną, kuri nustatyta pagal pradinį dozavimo grafiką, neatsižvelgdami į tai, kad buvote pamiršę dozę.

Nustojus vartoti Amsparity

Sprendimą nutraukti Amsparity vartojimą turite aptarti su gydytoju. Sustabdžius gydymą gali vėl pasireikšti ligos simptomai.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Dauguma šių reiškinių yra lengvi arba vidutinio sunkumo, tačiau kai kurie jų gali būti sunkūs ir juos reikia gydyti. Šalutinis poveikis gali atsirasti dar bent 4 mėnesius po paskutiniosios Amsparity injekcijos.

Skubiai kreipkitės medicinos pagalbos, jeigu pastebėjote bet kurį iš toliau išvardytų požymių:

- sunkų bėrimą, dilgėlinę arba kitus alerginės reakcijos požymius;
- patinusį veidą, plaštakas, pėdas;
- pasunkėjusį kvėpavimą, rijimą;
- dusulį, pasireiškiantį fizinės veiklos metu arba atsigulus, arba pėdų tinimą.

Kuo greičiau pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote bet kurį nors iš toliau išvardytų požymių:

- infekcijos požymių ir simptomų, kaip antai karščiavimas, negalavimas, žaizdos, dantų problemos, deginimo pojūtis šlapinantis, silpnumo arba nuovargio pojūtis arba kosulys;
- nervų sutrikimo simptomų, kaip antai dilgčiojimas, nutirpimas, vaizdo dvejinimasis arba rankų ar kojų silpnumas;
- odos vėžio požymių, kaip antai odos gumbelis arba atvira negyjanti žaizda;
- požymių ir simptomų, galinčių rodyti kraujo ligas: užsitęsusi karščiavimą, mėlynių atsiradimą, kraujavimą, blyškumą.

Aukščiau aprašyti požymiai ir simptomai gali būti žemiau išvardytų šalutinių poveikių, pastebėtų vartojant adalimumabą, ženklais:

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- reakcijos injekcijos vietoje (įskaitant skausmą, tinimą, paraudimą arba niežulį);
- kvėpavimo takų infekcijos (įskaitant peršalimą, slogą, sinusų uždegimą, plaučių uždegimą);
- galvos skausmas;
- pilvo skausmas;
- pykinimas ir vėmimas;
- bėrimas;
- raumenų arba sąnarių skausmas.

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- sunkios infekcijos (įskaitant kraujo užkrėtimą ir gripą);
- žarnyno infekcijos (įskaitant gastroenteritą);
- odos infekcijos (įskaitant celiulitą ir juosiančiąją pūslelinę);
- ausų infekcijos;
- burnos ertmės infekcijos (įskaitant dantų infekcijas ir burnos opas);
- lytinių takų infekcijos;
- šlapimo takų infekcijos;
- grybelinės infekcijos;
- sąnarių infekcijos;

- gerybiniai augliai;
- odos vėžys;
- alerginės reakcijos (įskaitant sezonines alergijas);
- dehidracija;
- nuotaikos svyravimai (įskaitant depresiją);
- nerimas;
- miego sutrikimas;
- juslių sutrikimai, pavyzdžiui, dilgčiojimas, diegimas arba tirpimas;
- migrena;
- nervų šaknelių užspaudimo simptomai (įskaitant skausmą nugaros apačioje ir kojų skausmą);
- regėjimo sutrikimai;
- akių uždegimas;
- akių vokų uždegimas ir akių tinimas;
- vertigo tipo svaigulys (patalpos sukimosi pojūtis);
- greito širdies plakimo jautimas;
- aukštas kraujospūdis;
- karščio pylimas;
- hematomos (kietas patinimas ir kraujosruva);
- kosulys;
- astma;
- dusulys;
- kraujavimas iš virškinimo trakto;
- dispepsija (nevirškinimas, pilvo pūtimas, rėmuo);
- gastroezofaginio reflukso liga;
- sausumo sindromas (įskaitant akių ir burnos sausmę);
- niežulys;
- niežintis bėrimas;
- kraujosruvos;
- odos uždegimas (pavyzdžiui, egzema);
- kojų ir rankų nagų lūžinėjimas;
- padidėjęs prakaitavimas;
- plaukų slinkimas;
- naujai atsiradusi psoriazė arba psoriazės paūmėjimas;
- raumenų spazmai;
- kraujas šlapime;
- inkstų sutrikimai;
- krūtinės skausmas;
- edema (skysčio susilaikymas kūne, dėl kurio patinsta paveiktas audinys);
- karščiavimas;
- trombocitų kiekio sumažėjimas, dėl ko padidėja kraujavimo ir mėlynių rizika;
- sutrikęs gijimas.

Nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- oportunistinės (neįprastos) infekcijos (įskaitant tuberkuliozę ir kitas infekcijas), kuriomis susergama sumažėjus atsparumui ligoms;
- neurologinės infekcijos (įskaitant virusinį meningitą);
- akių infekcijos;
- bakterinės infekcijos;
- divertikulitas (storosios žarnos uždegimas ir infekcija);
- vėžys, įskaitant limfinę sistemą pažeidžiantį vėžį (limfomą) ir melanomą (tam tikros rūšies odos vėžį);
- imuniteto sutrikimai, galintys paveikti plaučius, odą ir limfmazgius (dažniausiai pasireiškiantys kaip sarkoidozė);

- vaskulitas (kraujagyslių uždegimas);
- tremoras (drebulys);
- neuropatija (nervų pažeidimas);
- insultas;
- vaizdo dvejinimasis akyse;
- apkurimas, zvimbimas ausyse;
- nereguliaraus širdies plakimo, lyg būtų praleidžiami dūžiai, jutimas;
- širdies sutrikimai, dėl kurių gali pasidaryti sunku kvėpuoti ar pradėti tinti kulkšnys;
- miokardo infarktas;
- didžiųjų kraujagyslių sienelių išsiplėtimas, venų uždegimas ir trombozė, kraujagyslių užsikimšimas;
- plaučių ligos, dėl kurių gali būti sunku kvėpuoti (įskaitant uždegimą);
- plaučių embolija (plaučių arterijos užsikimšimas);
- pleuros efuzija (nenormalus skysčių kaupimasis pleuroje);
- kasos uždegimas, dėl kurio gali atsirasti stiprūs pilvo ir nugaros skausmai;
- sunkumas ryjant;
- veido edema (veido patinimas);
- tulžies pūslės uždegimas, tulžies akmenligė;
- kepenų suriebėjimas (riebalų sankaupos kepenų ląstelėse);
- naktinis prakaitavimas;
- randai;
- nenormalus raumenų irimas;
- sisteminė raudonoji vilkligė (imuniteto sutrikimas, įskaitant odos, širdies, plaučių, sąnarių ir kitų organų sistemų uždegimą);
- miego sutrikimai;
- impotencija;
- uždegimai.

Retas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių)

- leukemija (vėžys, pažeidžiantis kraują ir kaulų čiulpus);
- sunki alerginė reakcija su šoku;
- išsėtinė sklerozė;
- nervų sutrikimai (kaip antai akies regos nervo uždegimas ir *Guillain-Barré* sindromas, galintis sukelti raumenų silpnumą, nenormalius jautimus, rankų ir viršutinės kūno dalies dilgčiojimą);
- širdies darbo sustojimas;
- plaučių fibrozė (plaučių audinio surandėjimas);
- žarnų perforacija (žarnos sienelės prakiurimas);
- hepatitas (kepenų uždegimas);
- hepatito B infekcijos kartotinis suaktyvėjimas;
- autoimuninis hepatitas (nuosavos organizmo imuninės sistemos sukeltas kepenų uždegimas);
- odos vaskulitas (odos kraujagyslių uždegimas);
- *Stevens-Johnson* sindromas (gyvybei pavojinga reakcija, pasireiškianti į gripą panašiais simptomais ir pūsliu bėrimu);
- veido edema (veido patinimas), susijusi su alergine reakcija;
- daugiaformė eritema (uždegiminis odos bėrimas);
- į vilkligę panašus sindromas;
- angioneurozinė edema (atskirų odos sričių patinimas);
- lichenoidinė odos reakcija (rausvai violetinis niežtintis bėrimas).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- hepatospleninė T-ląstelių limfoma (retas kraujo vėžys, kuris dažnai baigiasi mirtimi);
- Merkelio ląstelių karcinoma (odos vėžio rūšis);

- Kapoši sarkoma – retos rūšies vėžys, kuriuo susergama užsikrėtus žmogaus pūslelinės (herpes) – 8 virusu. Kapoši sarkoma dažniausiai pasireiškia kaip rausvi odos pažeidimai.
- kepenų nepakankamumas;
- būklės, vadinamos dermatomiozitu, pablogėjimas (pasireiškia odos bėrimu su kartu pasireiškiančiu raumenų silpnumu);
- padidėjęs kūno svoris (daugumos pacientų svorio padidėjimas buvo mažas).

Tam tikras šalutinis poveikis, stebėtas vartojant adalimumabą, gali būti besimptomis ir gali būti nustatytas tik atlikus kraujo tyrimus. Tai gali būti:

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- mažas baltųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;
- mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;
- padidėjęs lipidų kiekis kraujyje;
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas.

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- didelis baltųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;
- mažas trombocitų skaičius kraujyje;
- padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje;
- nenormalus natrio kiekis kraujyje;
- mažas kalcio kiekis kraujyje;
- mažas fosfatų kiekis kraujyje;
- didelis gliukozės kiekis kraujyje;
- didelis laktatdehidrogenazės kiekis kraujyje;
- autoantikūnai, randami kraujyje;
- mažas kalio kiekis kraujyje.

Nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- padidėjęs bilirubino kiekis (kepenų tyrimas iš kraujo).

Retas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių)

- mažas baltųjų, raudonųjų kraujo kūnelių ir trombocitų skaičius kraujyje.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Amsparity

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštiklį laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Kitos galimos laikymo sąlygos

Kai reikia (pvz., keliaujant), vieną Amsparity užpildytą švirkštiklį galima laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 30 °C) ne ilgiau kaip 30 parų. Pasirūpinkite, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Kai tik švirkštiklis išimamas iš šaldytuvo ir laikomas kambario temperatūroje, jį **reikia sunaudoti per 30 parų arba išmesti**, net ir tuo atveju, jeigu jis vėl buvo įdėtas į šaldytuvą.

Turite užsirašyti datą, kada švirkštiklis buvo pirmą kartą išimtas iš šaldytuvo, bei datą, kada jį reikia išmesti.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite gydytojo arba vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Amsparity sudėtis

Veiklioji medžiaga yra adalimumabas.

Pagalbinės medžiagos yra L-histidinas, L-histidino hidrochloridas monohidratas, sacharozė, dinatrio edetatas dihidratas, L-metioninas, polisorbato 80 ir injekcinis vanduo (žr. „Amsparity sudėtyje yra polisorbato 80“ ir „Amsparity sudėtyje yra natrio“ 2 skyriuje).

Amsparity užpildyto švirkštiklio išvaizda ir pakuotės turinys

Amsparity 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje tiekiamas kaip sterilus 40 mg adalimumabo tirpalas, ištirpintas 0,8 ml tirpalo.

Amsparity užpildytame švirkštiklyje yra skaidraus bespalvio arba labai šviesiai rusvo adalimumabo tirpalo.

Kiekvienoje pakuotėje yra 1, 2, 4 arba 6 užpildyti švirkštikliai, skirti naudoti pacientui, su atitinkamai 2 (1 atsarginis), 2, 4 arba 6 alkoholiu suvilgytais tamponais.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Amsparity gali būti tiekiamas flakone, užpildytame švirkšte ir (arba) užpildytame švirkštiklyje.

Registruotojas

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

Gamintojas

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgija

Arba

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12

2870 Puurs-Sint-Amands
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România
Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland Unlimited
Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Ísland
Icepharma hf.

Suomi/Finland
Pfizer Oy

Tel: +354 540 8000

Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<https://www.ema.europa.eu>.

VARTOJIMO INSTRUKCIJA

Amsparity (adalimumabas) vienadozis užpildytas švirkštiklis
40 mg
leisti po oda

Neišmeskite šio lapelio. Tai nuoseklios instrukcijos, kuriomis nurodoma, kaip paruošti ir suleisti injekciją.

Laikykite Amsparity švirkštiklį šaldytuve nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje.

Iki naudojimo laikykite Amsparity švirkštiklį gamintojo dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo tiesioginės saulės šviesos.

Jei reikia, pavyzdžiui, kai keliaujate, Amsparity švirkštiklį galite laikyti iki 30 °C kambario temperatūroje ne ilgiau kaip 30 parų.

Laikykite Amsparity, injekcijos priemones ir kitus vaistus vaikams nepasiekiamoje vietoje.

Injekcinis vaistas Amsparity tiekiamas vienkartiniam vieną kartą naudojamam švirkštiklyje, kuriame yra viena vaisto dozė.

Nemėginkite sau leisti Amsparity, kol neperskaitėte ir nesupratote vartojimo instrukcijos. Jei Jūsų gydytojas, slaugytojas ar vaistininkas nuspręstų, kad Amsparity galite patys susileisti namuose arba jį gali suleisti prižiūrintis asmuo, turėtumėte išmokti, kaip teisingai paruošti ir suleisti Amsparity.

Taip pat svarbu pasikalbėti su savo gydytoju, slaugytoju ar vaistininku ir įsitikinti, kad suprantate Amsparity dozavimo nurodymus. Kad nepamirštumėte, kada suleisti Amsparity, galite iš anksto pasižymėti kalendoriuje. Jei Jūs arba Jus prižiūrintis asmuo turite klausimų, kaip teisingai suleisti Amsparity, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.

Baigus tinkamą mokymą, injekcinį vaistą Amsparity galima leisti savarankiškai arba jį gali suleisti prižiūrintis asmuo.

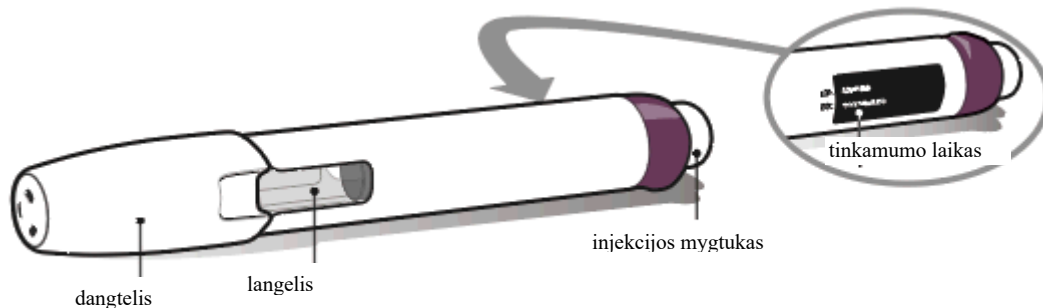
1. Reikiamos priemonės

- Kiekvienai Amsparity injekcijai Jums reikės toliau nurodytų priemonių. Susiraskite švarų lygų paviršių, ant kurio susidėsite priemones.
 - Vienas Amsparity švirkštiklis (yra dėžutėje);
 - Vienas alkoholyje suvilgytas tamponas (yra dėžutėje);
 - Vienas vatos gumulėlis arba marlės tamponas (Amsparity dėžutėje nėra);
 - Tinkama aštrių atliekų talpyklė (Amsparity dėžutėje nėra).**Svarbu:** jeigu turite klausimų apie Amsparity švirkštiklį arba vaistą, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.

2. Pasiruošimas

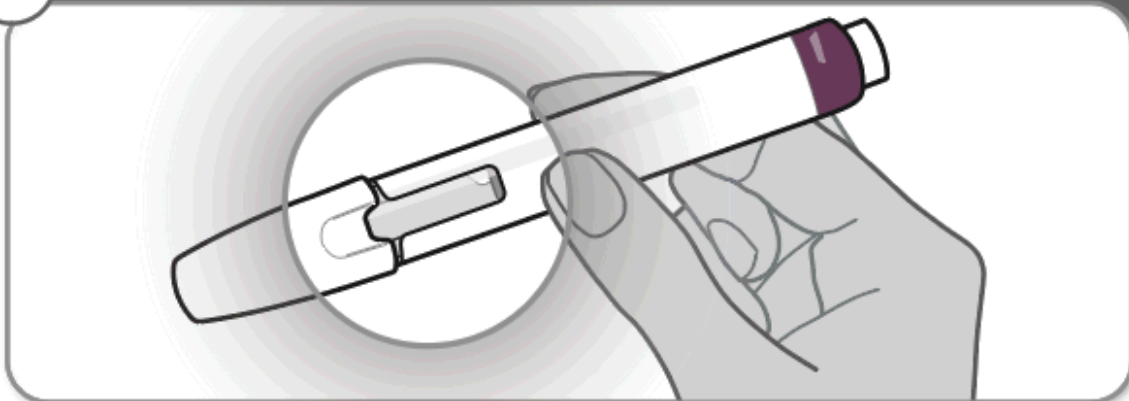
- Išimkite Amsparity dėžutę iš šaldytuvo.
- Išimkite 1 Amsparity švirkštiklį ir alkoholiu suvilgytą tamponą. Saugokite švirkštiklį nuo tiesioginės saulės šviesos. Padėkite gamintojo dėžutę su nenaudotais švirkštikliais atgal į šaldytuvą.
- **Nenaudokite** švirkštiklio, jeigu:
 - švirkštiklis arba dėžutė su švirkštikliu buvo nukritę, net jeigu atrodo nepažeistas;
 - įtaisas buvo užšaldytas arba atitirpintas;
 - atrodo, kad įtaisas pažeistas;
 - pažeisti naujos dėžutės sandarikliai;
 - įtaisas išimtas iš šaldytuvo ir laikytas daugiau nei 30 parų;
 - pasibaigęs tinkamumo laikas.
- Jei taikoma bet kuri iš aukščiau išvardytų sąlygų, švirkštiklį išmeskite taip pat, kaip naudotą. Jums reikės naujo švirkštiklio, kad suleisti vaistą.
- Švirkštiklį galima naudoti iškart išėmus iš šaldytuvo.

- Gali būti, kad naudojant iki kambario temperatūros sušilusį švirkštiklį dūris bus mažiau skausmingas ar sumažės diskomfortas. Prieš leisdami vaistą palaikykite švirkštiklį kambario temperatūroje 15–30 minučių, atokiau nuo tiesioginių saulės spindulių.
- Nusiplaukite rankas muilu su vandeniu ir gerai nusausinkite.
- **Nenuimkite** dangtelio, kol nesate pasiruošę leisti vaistą.



3

Patikrinkite vaistą

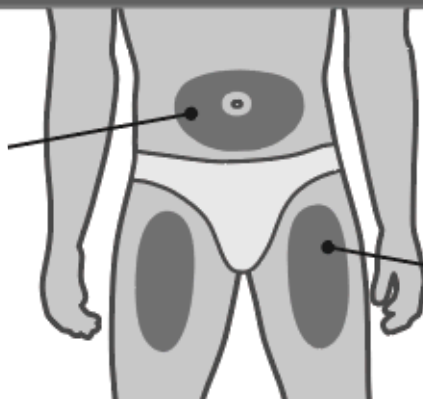


- Gerai apžiūrėkite vaistą, matomą langelyje.
- Atsargiai pakreipkite švirkštiklį pirmyn atgal ir patikrinkite vaistą.
- **Nekratykite** švirkštiklio. Kratydami galite sugadinti vaistą.
- Įsitikinkite, kad vaistas švirkštiklyje yra skaidrus ir bespalvis arba labai šviesiai rusvas ir jame nėra nuosėdų arba dalelių. Vienas ar daugiau oro burbuliukų langelyje – normalu. **Nemėginkite** šalinti oro burbuliukų.

Jeigu turite daugiau klausimų apie šį vaistą, kreipkitės į gydytoją, saugytoją arba vaistininką.

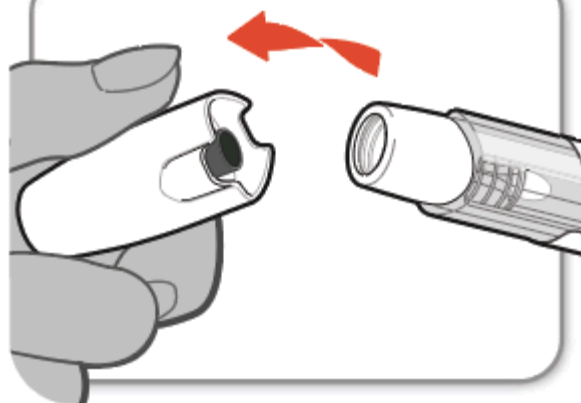
4**Parinkite ir paruoškite injekcijos vietą****Pilvas:**

Parinkite vietą bent 5 cm toliau nuo bambos

**Šlaunys:**

Viršutinėje
šlaunies dalyje

- Kiekvienai injekcijai pasirinkite kitą vietą.
- **Neleiskite** vaisto į kaulėtas sritis arba sritis, kur oda pamėlusi, paraudusi, skausminga (jautri) arba sukietėjusi. Venkite leisti vaistą į sritis, kuriose yra randų arba strijų.
 - Jeigu sergate psoriaze, **neleiskite** vaisto tiesiai į pakilusias, sustorėjusias, raudonas ar pleiskanotas dėmes ar pažeidimus ant odos.
- **Neleiskite** vaisto per drabužius.
- Nuvalykite injekcijos vietą alkoholiu suvilgytu tamponu.
- Palaukite, kol injekcijos vieta išdžius.

5**Nuimkite dangtelį**

- Pasukite ir nutraukite dangtelį.
- Išmeskite dangtelį į aštrių atliekų talpyklę; jo daugiau nereikės.
- Normalu, kad nuėmus dangtelį ant adatos smaigalio matosi keli vaisto lašai.
Atsargiai. Elkitės su švirkštikliu atsargiai, kad netyčia nesusižeistumėte įsidūrę adata.
Pastaba. Nuėmus dangtelį adatos gaubtas lieka dangtelyje.

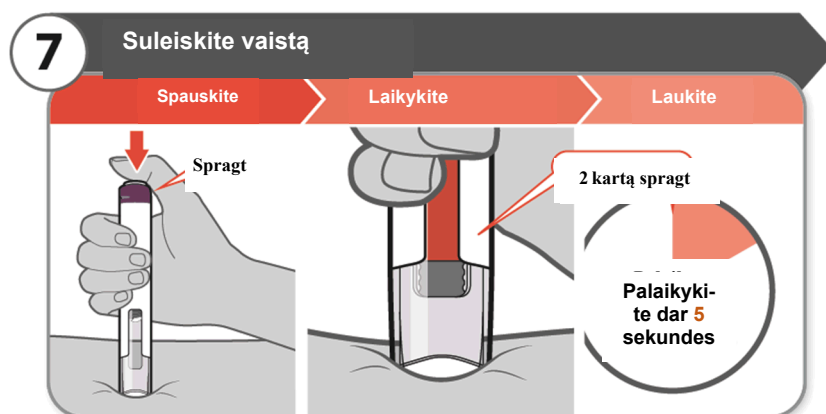


- **Įspauskite** švirkštiklį tvirtai į odą 90 laipsnių kampu, kaip parodyta.

Pastaba. Spaudžiant švirkštiklį žemyn, adata įvedama į odą. Injekcijos mygtukas atsirakins spaudžiant švirkštiklį žemyn pakankamai stipriai.

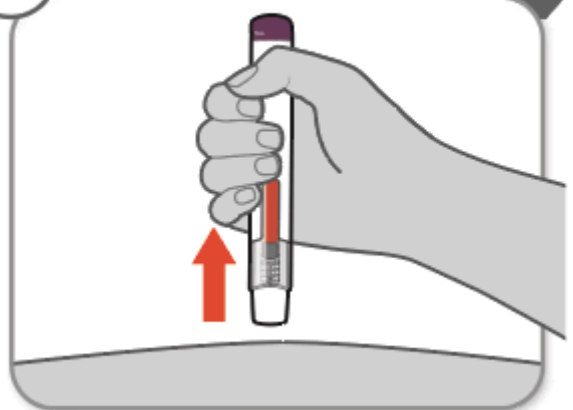
- **Laikykite įspaudę į odą švirkštiklį iki 8 žingsnio.**

Svarbu: nebeskite adatos į odą pakartotinai. Jeigu adata jau buvo įbesta į odą, o Jūs persigalvotumėte dėl injekcijos vietos, Jums reikės pakaitinio švirkštiklio.

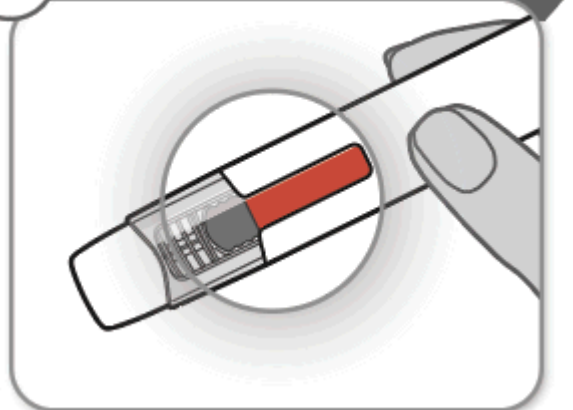


- **Spauskite** injekcijos mygtuką iki galo žemyn, kol pasigirs spragtelėjimas. Galite patraukti pirštą nuo injekcijos mygtuko, kai prasideda injekcija.
- **Laikykite** švirkštiklį stipriai įspaudę į odą, kol oranžinis stulpelis juda langeliu. Dozė paprastai suleidžiama per 3–10 sekundžių.
- **Palaukite** dar bent 5 sekundes po 2-ojo spragtelėjimo, kad vaistas galėtų susigerti.

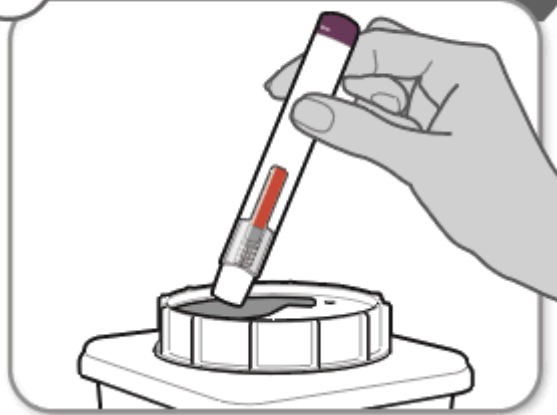
Pastaba. Jei negalite paspausti injekcijos mygtuko, taip yra todėl, kad nepakankamai tvirtai spaudžiate švirkštiklį žemyn. Patraukite pirštą nuo injekcijos mygtuko ir stipriau įspauskite švirkštiklį į odą. Tada pamėginkite vėl paspausti mygtuką. Jeigu tai nepadeda, pamėginkite įtempti ar suimti odą, kad injekcijos vieta taptų stangresnė – tada bus lengviau paspausti injekcijos mygtuką.

8**Patraukite švirkštiklį**

- **Nepatraukite švirkštiklio nepalaukę bent 5 sekundžių po 2-ojo spragtelėjimo.**
- Patraukite švirkštiklį nuo odos.
Pastaba. Patraukus švirkštiklį nuo odos adata automatiškai užsidengia.
- Jeigu ant odos po injekcijos matote daugiau nei mažą lašelį vaisto, kitą kartą leisdami vaistą palaukite kiek ilgiau prieš patraukdami švirkštiklį nuo odos.

9**Patikrinkite langelį**

- Langelyje turite matyti oranžinį stulpelį.
- Jeigu langelis ne oranžinis arba jeigu atrodo, kad vaistas tebeleidžiamas, Jūs gavote ne visą dozę. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.
- **Nesileiskite kitos dozės.**

10**Išmeskite naudotą švirkštiklį**

- Iškart išmeskite švirkštiklį, kaip nurodė gydytojas, slaugytojas arba vaistininkas ir laikydamiesi vietos sveikatos ir saugumo teisės aktų.

11**Po injekcijos**

- Gerai apžiūrėkite injekcijos vietą. Jeigu matote kraujo, švariu vatos gumuliuku ar marlės tamponu lengvai paspaudę palaikykite ant injekcijos vietos kelias sekundes.
- **Netrinkite** injekcijos vietos.
Pastaba. Nenaudotus švirkštiklius laikykite šaldytuve, gamintojo dėžutėje.

Žiūrėkite

Pakuotės lapelis: informacija pacientui