I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hefiya 20 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Hefiya 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Hefiya 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Hefiya 20 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Viename 0,4 ml vienkartinės dozės užpildytame švirkšte yra 20 mg adalimumabo (*adalimumabum*).

Hefiya 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Viename 0,8 ml vienkartinės dozės užpildytame švirkšte yra 40 mg adalimumabo (*adalimumabum*).

Hefiya 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

Viename 0,8 ml vienkartinės dozės užpildytame švirkštiklyje yra 40 mg adalimumabo (*adalimumabum*).

Adalimumabas – tai rekombinantinis žmogaus monokloninis antikūnas, kurį gamina kinietiškojo žiurkėno kiaušidžių ląstelės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija) užpildytame švirkšte
Injekcinis tirpalas (injekcija) užpildytame švirkštiklyje (SensoReady)

Skaidrus arba nežymiai drumstas bespalvis arba nežymiai gelsvas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Reumatoidinis artritas

Hefiya, vartojant kartu su metotreksatu, skiriamas:

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

Hefiya gali būti skiriamas monoterapijai tada, kai metotreksatas netoleruojamas arba kai **toliau** gydyti metotreksatu netinkama.

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

Jaunatvinis idiopatinis artritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas

Hefiya, kartu su metotreksatu skiriamas pacientams nuo 2 metų amžiaus, sergantiems aktyviu jaunatviniu idiopatiniu poliartritu, kai vieno ar daugiau ligą modifikuojančių vaistinių preparatų nuo reumato (LMARV) poveikis yra nepakankamas. Hefiya monoterapijai gali būti skiriamas, kai metotreksatas netoleruojamas arba kai toliau gydyti metotreksatu negalima (informaciją apie monoterapijos efektyvumą žr. 5.1 skyriuje). Adalimumabo vartojimas jaunesniems kaip 2 metų pacientams nėra ištirtas.

Su entezitu susijęs artritas

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

Ašinis spondiloartritas

Ankilozuojantis spondilitas (AS)

Hefiya vartojamas suaugusiųjų sunkaus aktyvaus ankilozuojančio spondilito gydymui tada, kai atsakas į įprastinį gydymą yra nepakankamas.

Ašinis spondiloartritas be radiologinių AS požymių

Hefiya skirtas gydyti suaugusius pacientus, sergančius sunkiu ašiniu spondiloartritu be radiologinių AS požymių, bet turinčius objektyvių uždegimo požymių, remiantis padidėjusia CRB koncentracija ir / ar MRT duomenimis, kuriems stebimas nepakankamas atsakas į gydymą nesteroidiniais vaistiniais preparatais nuo uždegimo (NVNU) ar kurie netoleruoja šių vaistinių preparatų.

Psoriazinis artritas

Hefiya vartojamas suaugusiųjų aktyvaus ir progresuojančio psoriazinio artrito gydymui tada, kai atsakas į prieš tai taikytą ligą modifikuojantį antireumatinį gydymą yra nepakankamas.

Nustatyta, kad adalimumabas lėtina rentgenu nustatomą periferinių sąnarių pažeidimo progresavimą pacientams, kurie serga daug sąnarių simetriškai pažeidžiančia ligos forma (žr. 5.1 skyrių), ir gerina jų fizinę funkciją.

Psoriazė

Hefiya vartojamas suaugusiųjų vidutinio sunkumo ar sunkios lėtinės plokštelinės psoriazės gydymui tada, kai reikalingas sisteminis gydymas.

Plokštelinė psoriazė vaikams

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

Supūliavęs hidradenitas

Hefiya vartojamas aktyviam vidutinio sunkumo ir sunkiam supūliavusiam hidradenitui (pūlingam prakaito liaukų uždegimui) gydyti suaugusiesiems ir 12 metų amžiaus arba vyresniems paaugliams,

kuriems nebuvo tinkamo atsako į įprastą sisteminį supūliavusio hidradenito gydymą (žr. 5.1 ir 5.2 skyrių).

Krono liga

Hefiya vartojamas vidutinio sunkumo ar sunkios, aktyvios Krono ligos gydymui suaugusiems pacientams tada, kai negauta atsako į pilną ir adekvatų gydymo kortikosteroidais ir (ar) imunosupresantais kursą, ar kai suaugęs pacientas netoleravo tokio gydymo ar buvo kontraindikacijų tokiam gydymui.

Krono liga vaikams

Hefiya 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, ir (arba) imunomoduliatoriais, arba kurie netoleravo tokio gydymo arba tokiam gydymui buvo kontraindikacijų.

Opinis kolitas

Hefiya yra skirtas vidutinio ar sunkaus aktyvaus opinio kolito gydymui suaugusiems pacientams, kuriems atsakas į įprastą gydymą, įskaitant gydymą kortikosteroidais ir 6-merkaptopurinu (6-MP) arba azatioprinu (AZA), buvo nepakankamas, arba kurie tokių vaistų netoleruoja ar kuriems yra kontraindikacijų tokiam gydymui.

Vaikų opinis kolitas

Hefiya yra skirtas vidutinio sunkumo ir sunkiam aktyviam vaikų (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, opiniam kolitui gydyti.

Uveitas

Hefiya yra skirtas neinfekciniam viduriniam ir užpakaliniam uveitui bei panuveitui gydyti suaugusiems pacientams, kuriems nebuvo tinkamo atsako į gydymą kortikosteroidais, pacientams, kuriems yra reikalingas tausojantis kortikosteroidų gydymas, ar kuriems gydymas kortikosteroidais netinka.

Vaikų uveitas

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

Pacientai, išmokyti tinkamai leisti Hefiya, gali patys tai daryti, jei gydytojas nuspręs, kad tai įmanoma, ir patys prireikus kreipsis dėl medicininės apžiūros.

Gydymo Hefiya metu kartu turi būti skiriami vaistiniai preparatai (pvz., kortikosteroidai ir (arba) imunomoduliatoriai) optimaliomis dozėmis.

Dozavimas

Reumatoidinis artritas

Reumatoidiniu artritu sergantiems suaugusiesiems rekomenduojama 40 mg Hefiya dozė. Ši dozė švirkščiama į poodį kas antrą savaitę. Gydantis Hefiya, reikia toliau vartoti metotreksatą.

Gydantis Hefiya, galima toliau vartoti gliukokortikoidus, salicilatus, nesteroidinius vaistus nuo uždegimo ar analgetikus. Apie derinimą su kitais, išskyrus metotreksatą, ligą modifikuojančiais antireumatiniais vaistiniais preparatais žr. 4.4 ir 5.1 skyrius.

Jei pacientams, vaistinio preparato vartojantiems monoterapijai, sumažėja gydymo Hefiya po 40 mg kas antrą savaitę efektyvumas, gali būti naudinga padidinti dozę – po 40 mg adalimumabo leisti kas savaitę arba po 80 mg kas antrą savaitę.

Pagal turimus duomenis, klinikinis atsakas paprastai gaunamas per 12 gydymo savaičių. Jei per šį laikotarpį atsakas negaunamas, reikia iš naujo spręsti dėl gydymo tęsimo.

Vartojimo nutraukimas

Gali prireikti nutraukti vaisto vartojimą, pavyzdžiui prieš operaciją ar susirgus sunkia infekcine liga.

Pagal turimus duomenis, adalimumabą vėl pradėjus vartoti po 70 dienų ar 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 Hefiya dozė pacientams, sergantiesiems ankilozuojančiu spondilitu, ašiniu spondiloartritu be radiologinių AS požymių ir sergantiems psoriaziniu artritu yra 40 mg adalimumabo, skiriamo kaip viena dozė, kas antrą savaitę injekuojant į poodį.

Pagal turimus duomenis klinikinis atsakas paprastai gaunamas per 12 gydymo savaičių. Jei per šį laikotarpį atsakas negaunamas, reikia iš naujo spręsti dėl gydymo tęsimo.

Psoriazė

Suaugusiesiems rekomenduojama Hefiya dozė yra pradinė 80 mg dozė, sušvirkščiama po oda, vėliau, praėjus savaitei po pradinės dozės, kas antrą savaitę sušvirkščiama po oda po 40 mg.

Reikėtų atidžiai dar kartą apsvarstyti apie pacientų, kuriems per šį laikotarpį nebuvo gauta atsako, tęstinį, ilgesnį nei 16 savaičių, gydymą. Pagal turimus duomenis, klinikinis atsakas paprastai gaunamas per 12 gydymo savaičių. Jei per šį laikotarpį atsakas negaunamas, reikia iš naujo spręsti dėl gydymo tęsimo

Praėjus 16 savaičių pacientams, kuriems nebuvo tinkamo atsako į gydymą Hefiya po 40 mg kas antrą savaitę, gali būti naudinga padidinti dozę iki 40 mg per savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę. Jei padidinus dozę iki 40 mg kas savaitę ar 80 mg kas antrą savaitę nėra tinkamo paciento organizmo atsako, reikia iš naujo atidžiai apsvarstyti gydymo Hefiya kartą per savaitę naudą ir riziką (žr. 5.1 skyrių). Jei padidinus dozę iki 40 mg kas savaitę ar 80 mg kas antrą savaitę tinkamas atsakas gautas, vėliau galima sumažinti dozę iki 40 mg kas antrą savaitę.

Supūliavęs hidradenitas

Rekomenduojama pradinė Hefiya dozė suaugusiems pacientams, sergantiems supūliavusiu hidradenitu, yra 160 mg 1-ąją dieną (skiriant keturias injekcijas po 40 mg per parą arba po dvi 40 mg injekcijas per parą dvi paras iš eilės), po to po dviejų savaičių skiriant 80 mg 15-ąją dieną (skiriant dvi 40 mg injekcijas per parą). Po dviejų savaičių (29-ąją dieną) kas savaitę skirti po 40 mg dozę arba

80 mg kas antrą savaitę (skiriant dvi 40 mg injekcijas per parą). Jei reikia, kartu su Hefiya gydymu gali būti toliau vartojami antibiotikai. Rekomenduojama, kad Hefiya gydymo metu pacientas kasdien ant supūliavusio hidradenito pažeidimų naudotų vietinį antiseptinį pavilgą.

Reikia atidžiai apsvarstyti, ar po 12 savaičių tęsti gydymą tiems pacientams, kurių būklė per šį laikotarpį nepagerėjo.

Jei gydymą reikia laikinai nutraukti, atnaujinus gydymą galima vėl vartoti Hefiya dozę po 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę (žr. skyrių 5.1).

Reikia periodiškai įvertinti ilgalaikio gydymo naudą ir riziką (žr. skyrių 5.1).

Krono liga

Rekomenduojama pradinė įsotinamoji Hefiya dozė vidutinio sunkumo ar sunkia, aktyvia Krono liga sergantiems suaugusiesiems yra 80 mg 0-inę savaitę, po to - 40 mg 2-ąją savaitę. Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, galima vartoti 160 mg 0-inę savaitę (skiriant keturias 40 mg injekcijas per vieną parą arba po dvi 40 mg injekcijas dvi paras iš eilės), po to 80 mg 2-ąją savaitę (skiriant dvi 40 mg injekcijas per vieną parą), bet reikia nepamiršti, kad nepageidaujamų reiškinių rizika yra didesnė pradinio įsotinamojo gydymo metu.

Po pradinio įsotinamojo gydymo rekomenduojama dozė yra 40 mg kas antrą savaitę į poodį. Bet, jeigu pacientui nustojus vartoti Hefiya ligos simptomai pasikartoja, galima vėl pradėti vartoti Hefiya. Yra nedaug duomenų apie tuos atvejus, kai vaistinio preparato vėl pradedama vartoti praėjus daugiau kaip 8 savaitėms po paskutiniosios dozės.

Palaikomojo gydymo metu kortikosteroidų dozė gali būti laipsniškai mažinama atsižvelgiant į klinikinės praktikos rekomendacijas.

Pacientų, kurių atsakas į gydymą blogėja, vartojant Hefiya po 40 mg kas antrą savaitę būklė gali pagerėti padidinus Hefiya dozę iki 40 mg kiekvieną savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Kai kurių pacientų, kuriems nebuvo gautas atsakas iki 4-os savaitės, būklė gali pagerėti palaikomąjį gydymą tęsiant iki 12 savaičių. Jei per šį laikotarpį atsakas nebuvo gautas, reikia spręsti, ar tikslinga tęsti gydymą.

Opinis kolitas

Rekomenduojama Hefiya pradinė dozė 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 (skiriant dvi 40 mg injekcijas per vieną parą) 2-ąją savaitę. Po pradinio gydymo rekomenduojama dozė yra 40 mg kas antrą savaitę leidžiant po oda.

Palaikomojo gydymo metu, kortikosteroidų vartojimas gali būti mažinamas atsižvelgiant į klinikinės praktikos gaires.

Kai kuriems pacientams, kurių atsakas į gydymą Hefiya po 40 mg kas antrą savaitę sumažėjęs, gali būti naudinga padidinti vaisto dozę iki 40 mg Hefiya kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Pagal turimus duomenis klinikinis atsakas paprastai pasiekiamas per 2-8 gydymo savaites. Gydymo Hefiya nereikėtų tęsti tiems pacientams, kurie per šį laikotarpį nesulaukė atsako.

Uveitas

Suaugusiesiems, sergantiems uveitu, rekomenduojama pradinė Hefiya dozė yra 80 mg, vėliau, praėjus savaitei po pradinės dozės, kas antrą savaitę po 40 mg. Patirtis, kai gydymas pradedamas vien adalimumabu, yra ribota. Gydymas Hefiya gali būti pradėtas derinyje su kortikosteroidais ir (arba) su

kitais nebiologiniais imunomoduliatoriais. Kartu vartojamų kortikosteroidų dozę galima pradėti mažinti praėjus dviem savaitėms nuo gydymo Hefiya pradžios vadovaujantis klinikine praktika.

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

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Dozės koreguoti nereikia.

Inkstų ir (arba) kepenų funkcijos nepakankamumas

Adalimumabo poveikis šiems pacientams netirtas, todėl dozavimo rekomendacijų nėra.

Vaikų populiacija

Jaunatvinis idiopatinis artritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas nuo 2 metų amžiaus

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

1 lentelė. Hefiya 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 pasiekiamas per 12 gydymo savaičių. Tolimesnis gydymas turi būti atidžiai iš naujo apsvarstytas pacientams, kurie reikiamo poveikio per šį laikotarpį nesulaukia.

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

Su entezitu susijęs artritas

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

2 lentelė. Hefiya 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 vaikams, sergantiems su entezitu susijusiu artritu, nėra ištirtas.

Plokštelinė psoriazė vaikams

4–17 metų pacientams, sergantiems plokšteline psoriaze, rekomenduojama Hefiya dozė priklauso nuo kūno svorio (3 lentelė). Hefiya vartojamas leidžiant po oda.

3 lentelė. Hefiya dozavimas vaikams, sergantiems plokšteline psoriaze

Paciento 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, jei per šį laikotarpį pacientui atsako nebuvo.

Jei adalimumabu reikia gydyti pakartotinai, turi būti laikomasi pirmiau nurodytų dozės ir gydymo trukmės rekomendacijų.

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

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

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

Klinikinių adalimumabo tyrimų su pacientais paaugliais, sergančiais supūliavusiu hidradenitu, nėra. Adalimumabo dozavimas šiems pacientams buvo nustatytas iš farmakokinetinio modeliavimo ir imitavimo (žr. 5.2 skyrių).

Rekomenduojama Hefiya dozė yra 80 mg 0-inę savaitę, po to po 40 mg kas antrą savaitę, pradedant nuo 1-osios savaitės, vartojama po oda.

Paaugliams, kuriems yra nepakankamas atsakas į gydymą 40 mg Hefiya doze kas antrą savaitę, gali būti apsvarstytas dozės padidinimas iki 40 mg kartą per savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Jei reikia, gydymo Hefiya metu gali būti tęsiamas antibiotikų vartojimas. Gydymo Hefiya metu pacientui rekomenduojama ant supūliavusio hidradenito pažeistų vietų kasdien naudoti antiseptinį pavilgą.

Pacientui, kuriam per 12 gydymo savaičių nepagerėjo, turi būti atidžiai iš naujo apsvarstyta, ar toliau tęsti gydymą.

Jei gydymas pertraukiamas, gydymą Hefiya galima atnaujinti, kaip numatyta.

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

Adalimumabo vartojimas jaunesniems kaip 12 metų amžiaus vaikams pagal šią indikaciją yra neįteisintas.

Krono liga vaikams

6–17 metų pacientams, sergantiems Krono liga, rekomenduojama Hefiya dozė priklauso nuo kūno svorio (4 lentelė). Hefiya vartojamas leidžiant po oda.

4 lentelė. Hefiya dozavimas pacientams, 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 galima didesnė šalutinio poveikio 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 galima didesnė šalutinio poveikio 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

Reikia atidžiai apsvarstyti gydymo tęsimą pacientams, kuriems nebuvo atsako iki 12-tos gydymo savaitės.

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

Opinis kolitas vaikams

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

5 lentelė. Hefiya dozė opiniu kolitu sergantiems vaikams

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

[*] Vaikai, kuriems sukanka 18 metų vartojant Hefiya, 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.

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

Hefiya gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokiomis farmacinėmis formomis, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Vaikų uveitas

Pacientams nuo 2-ejų metų, sergantiems uveitu, rekomenduojama Hefiya dozė priklauso nuo kūno svorio (6 lentelė). Hefiya vartojamas leidžiant po oda.

Adalimumabo vartojimo be metotreksato patirties, gydant uveitą vaikams, nėra.

6 lentelė. Hefiya 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 Hefiya prieš savaitę iki palaikomojo gydymo pradžios < 30 kg sveriantiems pacientams galima skirti 40 mg, o ≥ 30 kg sveriantiems pacientams 80 mg įsotinamąją dozę. Klinikinių duomenų apie įsotinamosios adalimumabo dozės vartojimą jaunesniems kaip 6 metų vaikams nėra (žr. 5.2 skyrių).

Hefiya nėra skirtas jaunesniems kaip 2 metų pacientams vartoti šiai indikacijai.

Rekomenduojama, kad kasmet būtų įvertinta ilgalaikio gydymo tęsimo nauda ir rizika (žr. 5.1 skyrių).

Psoriazinis artritas ir ašinis spondiloartritas, įskaitant ankilozuojantį spondilitą.

Adalimumabas nėra skirtas vartoti vaikams esant ankilozuojančiam spondilitui ir psoriaziniam artritui.

Vartojimo metodas

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

Tiekiamas kitokio stiprumo adalimumabas ir adalimumabas kitokiomis farmacinėmis formomis.

4.3 Kontraindikacijos

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

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

Vidutinio sunkumo ir sunkus širdies nepakankamumas (III ar IV NYHA („New York Heart Association“) klasė) (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 Hefiya būtina atidžiai stebėti dėl infekcijų, įskaitant ir tuberkuliozę. Kadangi adalimumabo eliminacija gali trukti iki keturių mėnesių, todėl visą šį laikotarpį reikėtų tęsti stebėjimą.

Hefiya negalima pradėti gydyti pacientų, kuriems yra aktyvi nekontroliuojama infekcija, įskaitant lėtinę ar lokalizuotą infekciją. Pacientams, kurie buvo susidūrę su tuberkulioze ir pacientams, kurie keliavo į šalis, kuriose yra didelė rizika užsikrėsti tuberkulioze ar endeminėmis mikozėmis, tokiomis kaip histoplazmozė, kokcidioidomikozė ar blastomikozė, prieš pradedant gydymą Hefiya turi būti apsvarstyta to gydymo rizika ir nauda (žr. *Kitos oportunistinės infekcijos*).

Pacientus, kuriems gydantis Hefiya prasideda nauja infekcija, reikia atidžiai stebėti ir atlikti visus reikiamus diagnostinius tyrimus. Pacientui, kuriam prasideda nauja sunki infekcija ar sepsis, reikia skirti tinkamą gydymą antimikrobiniais ar priešgrybeliniais vaistais ir, kol infekcija nebus išgydyta, Hefiya vartojimą laikinai nutraukti. Gydytojai turi būti atsargūs, nusprendę skirti Hefiya pacientams, kuriems praeityje buvo pasikartojanti infekcija arba būklė, didinanti polinkį į infekcijas, įskaitant ir tuos, kurie tuo pat metu vartojo imunosupresinius vaistinius preparatus.

Sunkios infekcijos

Buvo gauta pranešimų apie sunkias infekcijas, įskaitant sepsį, kurios sukeltos bakterijų, mikobakterijų, invazinių grybelinių, parazitų, virusinių ar kitų oportunistinių infekcijų, tokių kaip listeriozė, legioneliozė ir pneumocistinė infekcija, pacientams gydomiems adalimumabu.

Klinikinių tyrimų metu pastebėtos tokios sunkios infekcijos kaip pneumonija, pielonefritas, sepsinis artritas ir septicemija. Pastebėtos ir su infekcijomis susijusios hospitalizacijos ir net mirtys.

Tuberkuliozė

Yra gauta pranešimų apie tuberkuliozės atvejus, įskaitant ir reaktyvacijos bei naujai atsiradusios tuberkuliozės atvejus, tarp pacientų, gydomų adalimumabu. Pranešimuose aprašomi plaučių ir ekstrapulmoninės (t.y. diseminuotos) tuberkuliozės atvejai.

Visus pacientus, kuriems numatoma skirti Hefiya, reikia ištirti dėl aktyvios ir neaktyvios (latentinės) tuberkuliozinės infekcijos. Šiam tyrimui svarbus išsamus medicininis paciento anksčiau sirgusio tuberkulioze ar turėjusio galimą ankstesnį kontaktą su aktyvia tuberkulioze sergančiais žmonėmis bei gavusio ankstesnį ir (ar) dabartinį imunosupresinį gydymą, įvertinimas. Visiems pacientams (galima atsižvelgti į vietines rekomendacijas) būtina atlikti atitinkamus tyrimus, pvz., tuberkulino mėginį ir rentgenologinį krūtinės ląstos tyrimą. Apie šiuos tyrimus ir jų rezultatus rekomenduojama pažymėti paciento priminimo kortelėje. Gydytojus reikia įspėti apie galimą klaidingai neigiamą turberkulino odos mėginio rezultatą, ypač pacientams, kurie sunkiai serga arba kuriems yra imunodeficitas.

Jeigu diagnozuojama aktyvi tuberkuliozė, negalima pradėti gydyti Hefiya (žr. 4.3 skyrių).

Visose žemiau aprašytose situacijose reikia kruopščiai įvertinti gydymo rizikos ir naudos santykį.

Jeigu įtariama latentinė tuberkuliozė, reikia pasikonsultuoti su gydytoju, turinčiu patirties gydant tuberkuliozę.

Jeigu diagnozuojama latentinė tuberkuliozė, prieš pradedant gydyti Hefiya, būtina pradėti tinkamą gydymą, pagal vietines rekomendacijas skiriant profilaktinį prieštuberkuliozinį gydymą.

Apie profilaktinį prieštuberkuliozinį gydymą taip pat reikia pagalvoti prieš pradedant Hefiya gydyti pacientus, kurie turi kelis ar reikšmingus tuberkuliozės rizikos veiksnius, net jei mėginiai tuberkuliozei yra neigiami, o taip pat pacientus, kurie anksčiau sirgo latentine arba aktyvia tuberkulioze, kuriems negalima patvirtinti adekvataus gydymo kurso buvimo.

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

Pacientams būtina nurodyti, kad kreiptųsi į gydytoją, jeigu vartojant Hefiya arba po gydymo šiuo vaistu pasireiškia tuberkuliozinei infekcijai būdingų požymių (pvz., nepraeinantis kosulys, išsekimas ar sumažėjęs kūno svoris, subfebrilus karščiavimas, apatija).

Kitos oportunistinės infekcijos

Oportunistinių infekcijų atvejai, įskaitant invazinę grybelinę infekciją, buvo pastebėti adalimumabu gydomiems pacientams. Pacientams, kurie gydomi TNF-antagonistais, šios infekcijos nebuvo laiku nustatytos ir pradėtos tinkamai gydyti, dėl to buvo mirties atvejų.

Jei pacientui pasireiškia tokie simptomai, kaip karščiavimas, bendras negalavimas, svorio kritimas, prakaitavimas, kosulys, dusulys ir (arba) plaučių infiltratai ar kitos rimtos sisteminės ligos su ar be šoko, reikia įtarti invazinę grybelinę infekciją, nedelsiant nutraukti gydymą Hefiya. Diagnozės nustatymas ir empirinis priešgrybelinis gydymas šiems ligoniams turi būti atliktas pasikonsultavus su gydytoju, kuris turi patirties invazinių grybelinių infekcijų gydymo srityje.

Hepatito B reaktyvacija

Pacientams, vartojantiems TNF antagonistą, įskaitant ir adalimumabą, lėtiniams viruso nešiotojams (t.y. turintiems paviršinį antigeną), pasitaikė hepatito B reaktyvacijos atvejų. Kai kurie atvejai baigėsi mirtimi. Prieš pradedant gydyti Hefiya, pacientus reikia ištirti dėl HBV infekcijos. Pacientams, kuriems yra teigiamas hepatito B infekcijos tyrimo rezultatas, rekomenduojama gydytojo, turinčio hepatito B gydymo patirties, konsultacija.

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

Neurologiniai reiškiniai

TNF antagonistai, įskaitant ir 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 radiografiniais tyrimais, atsiradimu. Gydytojas turėtų gerai pasvarstyti, ar skirti Hefiya pacientams, kuriems yra ar neseniai atsirado demielinizuojančių centrinės ar periferinės nervų sistemos sutrikimų; pasireiškus kuriam nors iš šių sutrikimų, reikia apsvarstyti Hefiya vartojimo nutraukimą. Yra žinomas ryšys tarp vidurinio uveito ir demielinizuojančių centrinės nervų sistemos sutrikimų. Pacientams, sergantiems neinfekciniu vidiniu uveitu, prieš pradedant gydymą Hefiya ir reguliariai gydymo metu reikia atlikti neurologinį įvertinimą, kad būtų įvertinta, ar nėra demielinizuojančių centrinės nervų sistemos sutrikimų ir ar jie nesivysto.

Alerginės reakcijos

Klinikinių tyrimų metu pastebėta retų su adalimumabu vartojimu susijusių sunkių alerginių reakcijų. Taip pat klinikinių tyrimų metu nedažnai pasitaikė nesunkių alerginių reakcijų, susijusių su adalimumabo vartojimu. Buvo gauta pranešimų apie sunkias alergines reakcijas, įskaitant anafilaksiją, susijusias su adalimumabo vartojimu. Pasireiškus anafilaksinei ar kitokiai sunkiai alerginei reakcijai, Hefiya vartojimą nedelsiant nutraukti ir pradėti atitinkamai gydyti.

Imunosupresija

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

Piktybiniai navikai ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Klinikinių TNF antagonistų tyrimų kontroliuojamos fazės metu daugiau piktybinių navikų, įskaitant limfomą, atvejų nustatyta TNF antagonisto gavusiems pacientams, lyginant su kontrolinės grupės pacientais. Tačiau jų buvo retai. Tyrimai, kai vaistas jau buvo rinkoje, parodė, kad gydant TNF- antagonistais, buvo fiksuota susirgimų leukemija atvejų. Reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, kuriems yra įsisenėjusi, labai aktyvi uždegiminė liga, yra padidėjusi limfomos ir leukemijos rizika, kuri apsunkina rizikos įvertinimą. Dabartinėmis žiniomis, TNF-antagonistu gydomiems pacientams negalima atmesti galimos limfomų, leukemijos ir kitų piktybinių procesų rizikos.

Piktybinės ligos, taip pat ir mirtinos, buvo fiksuotos tarp vaikų, paauglių ir jaunuolių (iki 22 metų amžiaus), gydytų TNF-antagonistais (kai gydymas pradėtas ≤ 18 metų amžiuje), įskaitant ir adalimumabą, vaistui jau esant rinkoje. Maždaug pusė jų buvo limfomos. Kiti atvejai buvo labai įvairūs piktybiniai susirgimai ir apima labai retus piktybinius susirgimus, kurie paprastai būna susiję su imunosupresija. Negalima atmesti piktybinių susirgimų rizikos vaikams ir paaugliams, gydomiems TNF-antagonistais.

Vaistiniam preparatui jau esant rinkoje, adalimumabą vartojusiems pacientams retai registruota hepatosplenines T-ląstelių limfomos atvejų. Šio reto T-ląstelių limfomos tipo ligos eiga yra labai agresyvi ir paprastai baigiasi mirtimi. Kai kurie iš šių, su adalimumabo vartojimu susijusių, hepatosplenines T-ląstelių limfomos atvejų pasireiškė jauniems suaugusiems pacientams, kurie uždegiminei žarnų ligai gydyti kartu vartojo azatioprino ar 6-merkaptopurino. Reikia gerai apsvarstyti galimą pavojų kartu skiriant Hefiya su azatioprinu ar 6-merkaptopurinu. Hefiya gydomiems pacientams paneigti hepatosplenines T-ląstelių limfomos atsiradimo riziką negalima (žr. 4.8 skyrių).

Tyrimų, kuriuose dalyvautų piktybinėmis ligomis sirgę pacientai ar pacientai, kuriems gydymas būtų tęsiamas po to, kai vartojant adalimumabą atsirado piktybinis procesas, neatlikta. Todėl būtina imtis papildomų atsargumo priemonių, jeigu numatoma gydyti šiuos pacientus Hefiya (žr. 4.8 skyrių).

Prieš pradedant gydyti Hefiya ir gydymo metu, visus pacientus, ir ypač tuos, kurie anksčiau buvo intensyviai gydomi imunosupresantais, ar pacientus, sergančius psoriaze, kuriems buvo skiriamas PUVA gydymas, reikia ištirti dėl nemelanominio odos vėžio. Taip pat yra duomenų apie melanomą ir Merkelio ląstelių karcinomą pacientams, gydytiems TNF-antagonistais, taip pat ir adalimumabu (žr. 4.8 skyrių).

Tiriamojo klinikinio tyrimo metu, kuriame buvo vertinamas kito TNF-antagonisto infliksimabo naudojimas pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo - sunkia lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) forma, buvo gauta pranešimų apie didesnį piktybinių navikų, dažniausiai plaučių ar galvos bei kaklo srities, atvejų skaičių infliksimabu gydytų pacientų tarpe, lyginant juos su kontrolinės grupės pacientais. Visi pacientai daug rūkė. Todėl sergantiesiems LOPL, o taip pat pacientams, kuriems dėl dažno rūkymo yra didesnė rizika atsirasti piktybiniaims navikams, reikia atsargiai skirti TNF- antagonistus.

Pagal turimus duomenis nėra žinoma, ar gydymas adalimumabu turi įtakos displazijos arba storosios žarnos vėžio išsivystymo rizikai. Visi opiniu kolitu sergantys pacientai, kuriems yra padidėjusi displazijos arba storosios žarnos karcinomos rizika (pvz., pacientai, sergantys lėtiniu opiniu kolitu arba sergantys pirminiu sklerotiniu cholangitu), arba kuriems anksčiau yra buvusi displazija ar storosios žarnos karcinoma, turi būti prieš gydymą ir per visą ligos eigą reguliariai tikrinami dėl displazijos. Šių patikrinimų metu turi būti atliekama kolonoskopija ir imamos biopsijos laikantis vietinių rekomendacijų.

Hematologinės reakcijos

Buvo gauta duomenų apie retus pancitopenijos atvejus, įskaitant ir aplazinę anemiją, gydant TNF- antagonistais. Gydant adalimumabu buvo stebima nepageidaujamų reiškinių hematologinėje sistemoje, įskaitant ir mediciniškai reikšmingą citopeniją (pvz., trombocitopeniją, leukopeniją). Visiems pacientams, vartojantiems Hefiya, reiktų patarti, kad jie skubiai kreiptųsi į gydytojus tuo atveju, jei jiems atsirastų įtariamų kraujo diskrazijų požymių ar simptomų (pvz., užsitęsęs karščiavimas, mėlynių atsiradimas, kraujavimas, blyškumas). Gydymą Hefiya reiktų nutraukti pacientams, kuriems patvirtinta reikšminga hematologinė patologija.

Vakcinacija

Panašus antikūnų atsakas į vakcinaciją standartine 23-valente pneumokokine vakcina ir gripo viruso trivalente vakcina buvo gautas atlikus tyrimą su 226 suaugusiais asmenimis, sergančiais reumatoidiniu artritu, kurie buvo gydomi adalimumabu arba placebu. Nėra duomenų apie antrinį infekcijos perdavimą adalimumabu gydomiems pacientams su gyvomis vakcinomis.

Prieš pradedant gydymą Hefiya vaikams, jeigu įmanoma, rekomenduojama atlikti visus skiepus, numatytus galiojančioje skiepų programoje.

Pacientai, vartojantys Hefiya, gali būti skiepijami vakcinomis, išskyrus gyvas vakcinas. Nerekomenduojama skirti gyvų vakcinų (pvz., BCG vakcinos) kūdikiams, turėjusiems kontaktą su adalimumabu intrauteriniame laikotarpyje 5 mėnesius nuo paskutinės motinai nėštumo metu skirtos adalimumabo injekcijos.

Stazinis širdies nepakankamumas

Kito TNF- antagonisto klinikinių tyrimų metu buvo pastebėtas stazinio širdies nepakankamumo paūmėjimas ir padidėjęs mirtingumas nuo jo. Pacientams, vartojantiems adalimumabą, taip pat pastebėti stazinio širdies nepakankamumo paūmėjimo atvejai. Hefiya reikėtų atsargiai skirti pacientams, kuriems yra nesunkus širdies nepakankamumas (I ar II NYHA klasė). Hefiya negalima skirti, kai yra vidutinio sunkumo ar sunkus širdies nepakankamumas (žr. 4.3 skyrių). Pacientams, kuriems pasireiškė stazinis širdies nepakankamumas arba paūmėjo jo požymiai, gydymą Hefiya reikia nutraukti.

Autoimuniniai procesai

Gydymas Hefiya gali sąlygoti autoimuninių antikūnų susidarymą. Nežinoma, ar ilgai vartojamas adalimumabą turi įtakos autoimuninių ligų atsiradimui. Jei po gydymo Hefiya pacientui pasireiškia simptomai, panašūs į vilkligės sindromui būdingus simptomus, ir yra teigiama antikūnų reakcija prieš dvigrandę DNR, toliau gydyti Hefiya negalima (žr. 4.8 skyrių).

Biologinių LMARV ar TNF- antagonistų vartojimas kartu

Klinikinių tyrimų metu, kai anakinra buvo vartota kartu su kitu TNF- antagonistu, etanerceptu, stebėta sunkių infekcijų be papildomos klinikinės naudos, lyginant su vien etanercepto vartojimu. Dėl nepageidaujamų reiškinių, stebėtų vartojant etanercepto ir anakinros derinį, prigimties, panašus toksinis poveikis gali pasireikšti, vartojant anakinrą su kitais TNF- antagonistais. Todėl nerekomenduojama derinti adalimumabą ir anakinrą (žr. 4.5 skyrių).

Adalimumabo vartojimas kartu su kitais biologiniais LMARV (pvz., anakinra ir abataceptu) arba kitais TNF- antagonistais nerekomenduojamas, remiantis galima padidėjusia infekcijų rizika, tarp jų ir sunkių infekcijų, o taip pat dėl kitų galimų farmakologinių sąveikų (žr. 4.5 skyrių).

Chirurgija

Yra mažai patirties apie chirurginių procedūrų saugumą pacientams, gydomiems adalimumabu. Jeigu yra suplanuota chirurginė procedūra, reikėtų atkreipti dėmesį į ilgą adalimumabo pusinės eliminacijos periodą. Pacientas, vartojantis Hefiya, ir kuriam tuo metu yra reikalinga chirurginė intervencija, turėtų būti atidžiai stebimas dėl galimų infekcijų, ir joms pasireiškus, turėtų būti imtasi atitinkamų priemonių. Yra mažai patirties apie saugumą pacientams, kuriems vartojant adalimumabą, buvo atliekama artroplastika.

Plonosios žarnos obstrukcija

Tai, kad negaunamas atsakas gydant Krono ligą, gali rodyti, kad yra nejudančių fibrozinių susiaurėjimų, kuriuos gali reikėti gydyti chirurginiu būdu. Turimi duomenys rodo, kad adalimumabo vartojimas susiaurėjimų nesukelia ir nepasunkina.

Senyvi pacientai

Sunkių infekcinių susirgimų dažnis tarp adalimumabu gydytų vyresnių kaip 65 metų amžiaus pacientų buvo didesnis, negu tarp jaunesnių kaip 65 metų amžiaus pacientų (3,7 % lyginant su 1,5 %). Kai kurie iš jų turėjo mirtinas išeitis. Gydant senyvus žmones ypatingas dėmesys turi būti skiriamas infekcijų rizikai.

Vaikų populiacija

Žr. anksčiau pateiktą poskyrį „Vakcinacija“.

Sudėtyje esantis natrio kiekis

Šio vaistinio preparato 0,8 ml dozėje ir 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 buvo tirtas pacientams, sirgusiems reumatoidiniu artritu, jaunatviniu idiopatiniu poliartritu ir psoriaziniu artritu ir vartojusiems jį monoterapijai bei kartu su metotreksatu. Lyginant su adalimumabo monoterapija, antikūnų susidarė mažiau, kai adalimumabo buvo vartojama kartu su metotreksatu. Kai adalimumabas buvo vartojamas be metotreksato, susidarė daugiau antikūnų, padidėjo adalimumabo klirensas ir sumažėjo jo efektyvumas (žr. 5.1 skyrių).

Nerekomenduojama vartoti adalimumabo ir anakinros derinio (žr. 4.4 skyrių „Biologinių LMARV ar TNF- antagonistų vartojimas kartu“).

Nerekomenduojama vartoti adalimumabo ir abatacepto derinio (žr. 4.4 skyrių „Biologinių LMARV ar TNF- antagonistų vartojimas kartu“).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterys turi vartoti adekvačią kontracepciją Hefiya vartojimo metu ir dar mažiausiai 5 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.

Į prospektyvų kohortinį registrą buvo atrinktos 257 moterys, sergančios reumatoidiniu artritu (RA) arba Krono liga (KL), gydytos adalimumabu bent pirmojo trimestro metu, ir 120 adalimumabu negydytų 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 %) adalimumabu gydytų moterų, sergančių RA, ir 5 iš 74 (6,8 %) adalimumabu negydytų moterų, sergančių RA (nekoreguotas šansų santykis – 1,31; 95 % pasikliautinasis intervalas – 0,38-4,52) ir 16 iš 152 (10,5 %) adalimumabu gydytų moterų, sergančių KL, bei 3 iš 32 (9,4 %) adalimumabu negydytų moterų, sergančių KL (nekoreguotas šansų santykis – 1,14; 95 % pasikliautinasis intervalas – 0,31-4,16). Bendrai vertinant RA ir KL sergančias moteris, koreguotas šansų santykis (atsižvelgiant į skirtumus pradinio vertinimo metu) buvo 1,10 (95 % pasikliautinasis intervalas – 0,45-2,73). Nebuvo nustatyta aiškių skirtumų, vertinant adalimumabu gydytų moterų ir negydytų moterų antrinius vertinimo kriterijus: spontaninius persileidimus, nereikšmingas anomalijas, priešlaikius gimdymus, naujagimių svorį ir sunkias ar oportunistines infekcijas. Nebuvo pranešta apie negyvagimius arba piktybinius navikus. 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 TNFα slopinimo gali sutrikdyti normalų naujagimių imuninį atsaką. Adalimumabą nėštumo metu galima vartoti, tik jei būtinai reikia.

Adalimumabas gali pereiti per placentą į kraujo serumą naujagimiams, kurių motinos nėštumo metu buvo gydytos adalimumabu. Todėl tokiems kūdikiams gali būti didesnis infekcijos pavojus. 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 adalimumabas išskiriamas į motinos pieną labai mažomis koncentracijomis. Galimas adalimumabo kiekis motinos piene atitinka nuo 0,1 iki 1 % adalimumabo koncentracijos motinos kraujo serume. Imunoglobulino G baltymai, vartojami per burną, žarnyne yra suskaldomi, todėl jų biologinis prieinamumas yra žemas. Poveikio žindomiems naujagimiams ar kūdikiams nesitikima, todėl Hefiya galima vartoti žindymo laikotarpiu.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Hefiya gali nežymiai veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vartojant Hefiya gali atsirasti galvos sukimasis ir regos sutrikimas (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Iki 60 mėnesių ar ilgesnių kontroliuojamų pagrindinių tyrimų ir atviros fazės tyrimų metu adalimumabas buvo tirtas su 9 506 pacientais. Į šiuos tyrimus buvo įtraukti pacientai, sergantys reumatoidiniu artritu, su trumpalaike ir užsitęsusia ligos eiga, jaunatviniu idiopatiniu artritu (jaunatviniu idiopatiniu poliartritu ir su entezitu susijusiu artritu), o taip pat pacientai, sergantys ašiniu spondiloartritu (ankilozuojančiu spondilitu, ašiniu spondiloartritu be radiologinių AS požymių), psoriaziniu artritu, Krono liga, opiniu kolitu, psoriaze, supūliavusiu hidradenitu ir uveitu. Į pagrindinius kontroliuojamus tyrimus buvo įtraukti 6 089 pacientai, gavę adalimumabą, ir 3 081 pacientas, gydytas placebu ar aktyviu palyginamuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamojo periodo metu.

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

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias dažniausiai pranešama, yra infekcijos (tokios kaip nazofaringitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija ir sinusitas), reakcijos injekcijos vietoje (eritema, niežėjimas, hemoragija, skausmas arba tinimas), galvos skausmas bei raumenų ir kaulų skausmas.

Vartojant adalimumabą buvo gauta pranešimų apie sunkias nepageidaujamas reakcijas. 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 buvo 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 buvo gauta pranešimų apie sunkias hematologines, neurologines ir autoimuninės sistemos reakcijas, įskaitant ir retus pranešimus apie pancitopeniją, aplazinę anemiją, centrinės ir periferinės nervų sistemos nervų mielininio dangalo nykimo reiškinius bei pranešimus apie vilkligę, su vilklige susijusias būkles ir Stivenso-Džonsono (*angl. Stevens-Johnson*) sindromą.

Vaikų populiacija

Paprastai nepageidaujamų poveikių vaikams dažnis ir tipas buvo panašus, kaip suaugusiesiems.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau pateiktas nepageidaujamų reakcijų sąrašas yra pagrįstas klinikinių tyrimų patirtimi bei patirtimi, įgyta vaistui patekus į rinką. Reakcijos yra išvardintos žemiau pateiktoje 7 lentelėje pagal organų sistemų klasę ir dažnį: labai dažnas (≥ 1/10), dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo≥ 1/1 000 iki < 1/100), retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Išvardinti didžiausiu dažniu pasireiškiantys nepageidaujami poveikiai. Žvaigždutė (*) atsirandanti stulpelyje „Organų sistemų klasės“ nurodo, kad daugiau informacijos yra pateikiama 4.3, 4.4 ir 4.8 skyriuose.

7 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

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 herpes viruso sukeltą pneumoniją)
	Dažnas	Sisteminės infekcijos (įskaitant sepsį, kandidamikozę ir gripą), virškinimo trakto infekcijos (įskaitant virusinį gastroenteritą), odos ir minkštųjų audinių infekcijos (įskaitant paronychiją, celiulitą, impetigą, nekrotizuojantį fasciitą ir juostinę pūslelinę), ausų infekcijos, burnos ertmės infekcijos (įskaitant *herpes simplex*, burnos ertmės herpes 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 *mycobacterium avium* komplekso infekcijas), 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 plokščialąstelinę karcinomą), gerybinė neoplazma
	Nedažnas	Limfoma**, dauginė organų neoplazma (įskaitant krūtų vėžį, plaučių vėžį ir skydliaukės neoplazmą), melanoma**
	Retas	Leukemija[1)]
	Dažnis nežinomas	Hepatosplenine 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

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
	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, dehidracija
Psichikos sutrikimai	Dažnas	Nuotaikos svyravimai (įskaitant depresiją), nerimas, nemiga
Nervų sistemos sutrikimai*	Labai dažnas	Galvos skausmas
	Dažnas	Parestezijos (įskaitant hipesteziją), migrena, nervinių šaknelių užspaudimas
	Nedažnas	Galvos smegenų kraujagyslių sutrikimas[1)], tremoras, neuropatija
	Retas	Išsėtinė sklerozė, mielininio dangalo sutrikimai (pvz., optinis neuritas, *Guillain-Barre* sindromas)[1)]
Akių sutrikimai	Dažnas	Regėjimo blogėjimas, konjunktyvitas, blefaritas, akių tinimas
	Nedažnas	Dvejinimasis akyse
Ausų ir labirintų sutrikimai	Dažnas	Svaigulys
	Nedažnas	Kurtumas, spengimas ausyse

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Širdies sutrikimai*	Dažnas	Tachikardija
	Nedažnas	Miokardo infarktas[1)], aritmija, stazinis širdies nepakankamumas
	Retas	Širdies sustojimas
Kraujagyslių sutrikimai	Dažnas	Hipertenzija, karščio bangos, hematomos
	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 refliukso liga, sausumo sindromas
	Nedažnas	Kasos uždegimas, 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	Hepatitas, hepatito B reaktyvacija[1)], autoimuninis hepatitas[1)]
	Dažnis nežinomas	Kepenų nepakankamumas[1)]

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas	Bėrimas (įskaitant ir 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, randai
	Retas	Daugiaformė eritema,[1)] Stivenso-Džonsono (angl. Stevens-Johnson) sindromas,[1)] angioneurozinė edema[1)], odos vaskulitas1)], lichenoidinė odos reakcija[1)]
	Dažnis nežinomas	Dermatomiozito simptomų pablogėjimas[1)]
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas	Kaulų ir raumenų skausmai
	Dažnas	Raumenų spazmai (įskaitant kraujo kreatinfosfokinazės kiekio padidėjimą)
	Nedažnas	Rabdomiolizė, sisteminė raudonoji vilkligė
	Retas	Į vilkligę panašus sindromas[1)]
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažnas	Inkstų funkcijos nepakankamumas, hematurija,
	Nedažnas	Naktinis šlapinimasis
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Nedažnas	Erekcijos sutrikimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai*	Labai dažnas	Injekcijos vietos reakcija (įskaitant injekcijos vietos eritemą)
	Dažnas	Krūtinės skausmas, edema, karščiavimas[1)]
	Nedažnas	Uždegimas

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
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

* platesnė informacija pateikta 4.3, 4.4 ir 4.8 skyriuose.

** įskaitant atvirus tęstinius tyrimus.

1) įskaitant duomenis gautus iš savanoriškų pranešimų.

2) Per 4–6 mėnesių gydymo laikotarpį vidutinis kūno svorio pokytis nuo pradinio svorio vartojant adalimumabą suaugusiesiems 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 opiniu kolitu sergantiems pacientams. Šį poveikį lemiantis mechanizmas yra neaiškus, tačiau galėtų būti siejamas su adalimumabo priešuždegiminiu poveikiu.

Supūliavęs hidradenitas

Saugumo charakteristika pacientams, sergantiems supūliavusiu hidradenitu, gydomiems adalimumabu kas savaitę, atitiko žinomą adalimumabo saugumo charakteristiką.

Uveitas

Saugumo charakteristika pacientams, sergantiems uveitu, gydomiems adalimumabu kas antrą savaitę, atitiko žinomą adalimumabo saugumo charakteristiką.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Injekcijos vietos reakcijos

Pagrindinių kontroliuojamų suaugusiųjų ir vaikų tyrimų metu 12,9 % adalimumabu gydytų pacientų buvo injekcijos vietos reakcijų (paraudimas ir (ar) niežėjimas, kraujosruva, skausmas ar tinimas) lyginant su 7,2 % vartojusiųjų placebą ar aktyvią kontrolę. Dėl injekcijos vietos reakcijų paprastai vaistinio preparato vartojimo nutraukti nereikėjo.

Infekcijos

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

Sunkių infekcijų dažnis buvo 0,04 atvejo per paciento per metus adalimumabu gydytiems ir 0,03 atvejo per paciento metus vartojusiems placebą ir aktyvią kontrolę pacientams.

Kontroliuojamų ir atvirų pratęsimo suaugusiųjų ir vaikų tyrimų, atliktų su adalimumabu, metu buvo stebėtos sunkios infekcijos (įskaitant mirtinas infekcijas, kurios pasitaikė retai), tame tarpe buvo stebimi tuberkuliozės atvejai (įskaitant miliarinę ir ekstrapulmoninės lokalizacijos tuberkuliozę) ir 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, jie galimai atspindi latentinės ligos recidyvą.

Piktybiniai navikai ir limfoproliferaciniai sutrikimai

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

Vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu reumatoidiniu artritu, ankilozuojančiu spondilitu, ašiniu spondiloartritu be radiologinių AS požymių, psoriaziniu artritu, psoriaze, supūliavusiu hidradenitu, Krono liga, opiniu kolitu ir uveitu sergantys suaugę pacientai dalyvavo pagrindiniuose bent 12 savaičių trukmės adalimumabo tyrimuose, kurių kontroliuojamųjų dalių metu stebėtas nelimfominių piktybinių navikų arba nemelanominio odos vėžio dažnis buvo (95 % pasikliautinasis intervalas) 6,8 (4,4; 10,5) per 1 000 paciento metų, tarp 5 291 adalimumabu gydomų pacientų, lyginant su dažniu 6,3 (3,4; 11,8) per 1 000 paciento metų tarp 3 444 kontrolinės grupės pacientų (vidutinė gydymo adalimumabu trukmė buvo 4,0 mėnesiai, o kontrolinės grupės pacientų – 3,8 mėnesio). Nemelanominio odos vėžio dažnis (95 % pasikliautinasis intervalas) buvo 8,8 (6,0; 13,0) per 1 000 paciento metų adalimumabu gydytų pacientų tarpe ir 3,2 (1,3; 7,6) per 1 000 paciento metų kontrolinės grupės pacientų tarpe. Iš šių odos vėžio formų, plokščialąstelinės karcinomos atvejų dažnis (95 % pasikliautinasis intervalas) buvo 2,7 (1,4; 5,4) per 1 000 paciento metų adalimumabu gydytų pacientų tarpe ir 0,6 (0,1; 4,5) per 1 000 paciento metų kontrolinės grupės pacientų tarpe. Limfomų dažnis (95 % pasikliautinasis intervalas) buvo 0,7 (0,2; 2,7) per 1 000 paciento metų adalimumabu gydytų pacientų tarpe ir 0,6 (0,1; 4,5) per 1 000 paciento metų kontrolinės grupės pacientų tarpe.

Kartu apibendrinant šių tyrimų kontroliuojamųjų dalių ir tebevykstančių bei baigtų atvirų tęstinių tyrimų, kurių vidutinė trukmė yra maždaug 3,3 metai, duomenis, įskaitant 6 427 pacientus ir daugiau kaip 26 439 paciento gydymo metų, stebėtas kitokių, nei limfoma, piktybinių navikų ir nemelanominio odos vėžio dažnis buvo apie 8,5 per 1 000 paciento metų. Stebėtas nemelanominio odos vėžio dažnis yra apie 9,6 per 1 000 paciento metų, o limfomų dažnis yra apie 1,3 per 1 000 paciento metų.

Įdiegus vaistą į rinką nuo 2003 m. sausio iki 2010 m. gruodžio mėn., daugiausiai reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams bendras spontaniškai stebėtų piktybinių procesų dažnis buvo atitinkamai apie 2,7 per 1 000 paciento gydymo metų. Spontaniškai stebėtas nemelanominio odos vėžio ir limfomų dažnis buvo, atitinkamai, apie 0,2 ir 0,3 per 1 000 paciento gydymo metų (žr. 4.4 skyrių).

Po to, kai vaistas pateko į rinką, retai gauta pranešimų apie hepatosplenines T- ląstelių limfomos atvejus adalimumabu gydomiems ligoniams (žr. 4.4 skyrių).

Autoantikūnai

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

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Kontroliuojamų III fazės adalimumabo klinikinių tyrimų metu reumatoidiniu ir psoriaziniu artritu sergantiems pacientams, kurių liga buvo kontroliuojama nuo 4 iki 104 savaičių, ALT koncentracijos padidėjimas ≥ 3 x VNR pasireiškė 3,7 % adalimumabu gydytų pacientų ir 1,6 % kontroliniu metodu gydytų pacientų.

Kontroliuojamuose III fazės adalimumabo tyrimuose su 4-17 metų pacientais, sergančiais jaunatviniu idiopatiniu poliartritu, ir 6-17 metų pacientais, sergančiais su entezitu susijusiu artritu, ALT koncentracijos padidėjimas ≥ 3 x VNR pasireiškė 6,1 % adalimumabu gydytų pacientų ir 1,3 % kontroliniu metodu gydytų pacientų. Dauguma atvejų ALT padidėjo tuomet, kai kartu buvo skiriama metotreksato. Nebuvo nustatyta ALT koncentracijos padidėjimo ≥ 3 x VNR III fazės adalimumabo tyrimuose pacientams, sergantiems jaunatviniu idiopatiniu poliartritu, kurių amžius buvo nuo 2 iki < 4 metų.

Kontroliuojamų III fazės adalimumabo klinikinių tyrimų Krono liga ir opiniu kolitu sergantiems pacientams, kurių liga buvo kontroliuojama nuo 4 iki 52 savaičių, ALT padidėjimas ≥ 3 x VNR pasireiškė 0,9 % adalimumabu gydytų pacientų ir 0,9 % kontroliniu metodu gydytų pacientų.

III fazės adalimumabo tyrime su vaikais, sergančiais Krono liga, kurio metu buvo vertinamas dviejų pagal kūno svorį pritaikytų palaikomųjų dozių gydymo režimų saugumas ir efektyvumas po pagal kūno svorį pritaikyto įvadinio gydymo, trukusio iki 52 savaičių, ALT ≥ 3 x VNR padidėjo 2,6 % (5 iš 192) pacientų, 4 iš kurių pradžioje buvo kartu taikomas gydymas imunosupresantais.

Kontroliuojamų III fazės adalimumabo klinikinių tyrimų metu plokšteline psoriaze sergantiems pacientams, kai tyrimo palyginamasis laikotarpis truko nuo 12 iki 24 savaičių, ALT aktyvumo padidėjimas ≥ 3 x VNR pasireiškė 1,8 % adalimumabu gydytų pacientų ir 1,8 % kontroliniu metodu gydytų pacientų.

Vaikams, sergantiems plokšteline psoriaze, adalimumabo III fazės tyrimo metu ALT aktyvumo padidėjimo ≥3 x VNR nepastebėta.

Kontroliuojamuose adalimumabo tyrimuose (kai pradinė dozė 160 mg 0 savaitę ir 80 mg 2 savaitę, pradedant nuo 4 savaitės skiriama po 40 mg kas savaitę) pacientams sergantiems supūliavusiu hidradenitu, esant nuo 12 iki 16 savaičių trukmės kontroliniam laikotarpiui, 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 (kai pradinė dozė 80 mg 0 savaitę, vėliau skiriama po 40 mg kas antrą savaitę, pradedant nuo 1 savaitės) suaugusiems pacientams, sergantiems uveitu, vartojant adalimumabą arba placebą iki 80 savaičių, ekspozicijos medianai esant 166,5 dienos, kai buvo skiriamas adalimumabas, ir 105,0 dienos, kai buvo skiriamas placebas, 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, placebu 1-ą savaitę ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) dozė 2-ą savaitę (N=30), veiksmingumas ir saugumas, ALT koncentracijos padidėjimas ≥ 3 X VNR pasireiškė 1,1 % (1 iš 93) pacientų.

Klinikiniame tyrime dalyvavusiems pacientams, įtrauktiems pagal visas indikacijas, stebimas ALT padidėjimas buvo be simptomų, beveik visais atvejais laikinas ir tęsiant gydymą išnyko. Tačiau preparatui patekus į rinką buvo pranešimų apie kepenų nepakankamumą, taip pat ne tokius sunkius

kepenų funkcijų sutrikimus, kurie gali būti prieš kepenų nepakankamumą, tokius kaip hepatitas, įskaitant autoimuninį hepatitą, adalimumabą vartojantiems pacientams.

Kartu skiriamas gydymas azatioprinu ir 6-merkaptopurinu

Suaugusiųjų Krono ligos tyrimai parodė, kad skiriant kombinuotą gydymą adalimumabu kartu su azatioprinu ir 6-merkaptopurinu, su piktybinėmis ligomis ir sunkiomis infekcijomis susijusių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis buvo didesnis nei skiriant 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 nepastebėta dozę ribojančio toksiškumo. Tirtos didžiausios kartotinės intraveninės 10 mg/kg dozės, kurios maždaug 15 kartų viršija rekomenduojamą dozę.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

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

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

Veikimo mechanizmas

Adalimumabas specifiškai jungiasi prie TNF ir neutralizuoja biologinę jo funkciją, blokuodamas sąveiką su p55 ir p75 ląstelės paviršiaus TNF receptoriais.
Adalimumabas taip pat moduliuoja biologinį atsaką, kurį sukelia ar reguliuoja TNF, pvz., adhezijos molekulių, atsakingų už leukocitų migraciją (ELAM-1, VCAM-1 ir ICAM-1, kai IC_{50} – 0,1-0,2 nm), kiekio pokyčius.

Farmakodinaminis poveikis

Po gydymo adalimumabu pastebėta, kad greitai mažėja ūminės fazės uždegimo reaktantų (C reaktyviojo baltymo (CRB) ir eritrocitų nusėdimo greičio (ENG)) bei serumo citokinų (IL-6) kiekiai lyginant su reumatoidiniu artritu sergančių pacientų pradiniu lygiu. Po adalimumabo vartojimo 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 rodikliai.

Po gydymo adalimumabu CRB koncentracijos greitas mažėjimas buvo stebimas jaunatviniu idiopatiniu poliartritu, Krono liga, opiniu kolitu ir supūliavusiu hidradenitu sergantiems pacientams. Krono liga sergantiems pacientams buvo stebimas žarnyne esančių ląstelių, išskiriančių uždegiminius žymenis, skaičiaus sumažėjimas, įskaitant ženklų TNFα išsiskyrimo sumažėjimą. Žarnyno gleivinės endoskopiniai tyrimai parodė, kad adalimumabu gydomiems pacientams vyksta gleivinės gijimas.

Klinikinis efektyvumas ir saugumas

Reumatoidinis artritas

Visų reumatoidinio artrito klinikinių tyrimų metu adalimumabas buvo tirtas daugiau kaip 3 000 pacientų. Adalimumabo efektyvumas ir saugumas buvo vertinamas penkių randomizuotų, dvigubai koduotų ir gerai kontroliuojamų tyrimų metu. Kai kurie iš jų buvo gydyti iki 120 mėnesių.

I RA tyrimo metu tirtas 271 pacientas (≥18 metų), kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus reumatoidinis artritas ir gydymas bent vienu ligą modifikuojančiu vaistu nuo reumato buvo neefektyvus bei 12,5-25 mg metotreksato (10 mg, jeigu jo netoleravo) dozė kas savaitę veikė nepakankamai efektyviai ir kuriems metotreksato dozė buvo pastovi (10-25 mg kas savaitę). 20 mg, 40 mg ar 80 mg adalimumabo dozė arba placebas buvo skiriami kas antrą savaitę 24 savaites.

II RA tyrimo metu vertinti 544 pacientai (≥18 metų), kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus reumatoidinis artritas, kuriems gydymas bent vienu ligą modifikuojančiu vaistu nuo reumato buvo neefektyvus. 20 mg ar 40 mg adalimumabo dozė buvo švirkščiama į poodį kas antrą savaitę pakaitomis su placebu kas antrą savaitę ar kas savaitę 26 savaites; placebo buvo skiriama kas savaitę tokį pat laikotarpį. Negalima buvo vartoti kitų ligą modifikuojančių vaistų nuo reumato.

III RA tyrimo metu vertinta 619 pacientų (≥18 metų), kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus reumatoidinis artritas ir kuriems nebuvo adekvataus atsako į 12,5 – 25 mg metotreksato dozę arba, kurie netoleravo 10 mg dozės. Šiame tyrime dalyvavo 3 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 dvi savaites pakaitomis su placebo injekcijomis kitas savaites. Pasibaigus pirmosioms 52 savaitėms 457 pacientai buvo įtraukti į atvirą išplėstinės fazės tyrimą, kai 40 mg adalimumabo ir MTX buvo skiriama iki 10 metų kas antrą savaitę.

IV RA tyrimo metu pirmiausiai buvo vertinamas saugumas 636 pacientams (≥18 metų), kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus reumatoidinis artritas. Pacientams buvo leista pasirinkti: arba nevartoti ligą modifikuojančių vaistų nuo reumato, arba toliau tęsti paskirtą gydymą nuo reumato, jei mažiausiai 28 dienas šis gydymas nekeistas. Pacientai buvo gydyti metotreksatu, leflunomidu, hidroksichlorokvinu, sulfasalazinu ir (ar) aukso druskomis. Pacientai buvo atsitiktinai atrinkti vartoti 40 mg adalimumabo ar placebą kas antrą savaitę 24 savaites.

V RA tyrimo metu buvo tiriami 799 suaugę pacientai, kurie nebuvo gydomi metotreksatu, ir kurių ankstyvojo reumatoidinio artrito (vidutinė ligos trukmė – mažiau, negu 9 mėnesiai) forma buvo nuo vidutinio sunkumo iki sunkios. Šiame tyrime buvo įvertintas adalimumabo 40 mg, skiriamo kas antrą savaitę kartu su metotreksatu, adalimumabo 40 mg, skiriamo kas antrą savaitę monoterapijai ir metotreksato monoterapijos veiksmingumas, sumažinant požymius ir simptomus bei sąnarių pakenkimo progresavimo greitį reumatoidinio artrito atveju per 104 savaites. Pasibaigus pirmosioms 104 savaitėms, 497 pacientai buvo įtraukti į atvirąją tyrimo tęstinę fazę, kurios metu 10 metų kas antrą savaitę vartojo po 40 mg adalimumabo.

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 ar 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 tyrimai turėjo papildomus pagrindinius tikslus - 52-ąją savaitę įvertinti ligos progresavimo lėtėjimą (nustatytą remiantis rentgeno tyrimais). III RA tyrimo pagrindinis tikslas taip pat buvo nustatyti pakitusią gyvenimo kokybę.

ACR atsakas

Dalis adalimumabu gydytų pacientų, kuriems stebėtas ACR 20, 50 ir 70 atsakas, buvo pastovi I, II ir III RA tyrimo metu. 40 mg dozės, vartotos kas antrą savaitę, duomenys apibendrinti 8 lentelėje.

8 lentelė. ACR atsakas placebu kontroliuojamų tyrimų metu (pacientų procentas)

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, III RA tyrimas 24-ąją ir 52-ąją savaitėmis.

[b] 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę.

[c] MTX = metotreksatas.

[**] p<0,01 adalimumabas lyginant su placebu.

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 lyginant su placebu. III tyrimo metu šis pagerėjimas išliko 52 savaites.

III RA atviro tęstinio tyrimo metu dauguma pacientų, kuriems buvo ACR atsakas, atsaką išlaikė iki 10 metų. Iš 207 pacientų, kuriems atsitiktiniu būdu buvo paskirta 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę, 114 buvo tęsiamas gydymas adalimumabu 5 metus po 40 mg kas antrą savaitę. Tarp jų, 86 (75,4 %) pacientai turėjo ACR 20 atsaką; 72 pacientai (63,2 %) turėjo ACR 50 atsaką; ir 41 pacientas (36 %) turėjo ACR 70 atsaką. Iš 207 pacientų, 81 buvo tęsiamas gydymas adalimumabu 10 metų po 40 mg kas antrą savaitę. Tarp jų, 64 pacientai (79,0 %) turėjo ACR 20 atsaką; 56 pacientai (69,1 %) turėjo ACR 50 atsaką; ir 43 pacientai (53,1 %) turėjo ACR 70 atsaką.

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

I–IV RA tyrimų metu adalimumabu gydyti pacientai pasiekė statistiškai reikšmingą ACR 20 ir 50 atsaką lyginant su placebu, praėjus jau 1–2 savaitėms nuo gydymo pradžios.

V RA tyrimo su ankstyvu reumatoidiniu artritu sergančiais pacientais, kurie anksčiau nebuvo gydyti metotreksatu, metu, po gydymo adalimumabu ir metotreksatu, buvo greitesnis ir reikšmingai stipresnis ACR atsakas, negu po metotrekstato monoterapijos ir adalimumabo monoterapijos 52-ąją savaitę, atsakas išliko iki 104-osios savaitės (žr. 9 lentelę).

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

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

[a] p-reikšmė iš porinio metotreksato monoterapijos palyginimo su adalimumabo / metotreksato kombinuotu gydymu, naudojant *Mann-Whitney U* testą.

[b] p-reikšmė iš porinio adalimumabo monoterapijos palyginimo su adalimumabo / metotreksato kombinuotu gydymu, naudojant *Mann-Whitney U* testą.

[c] p-reikšmė iš porinio adalimumabo monoterapijos palyginimo su metotreksato monoterapija, naudojant *Mann-Whitney U* testą.

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

52 savaitę 42,9 % pacientų, gavusių kombinuotą gydymą adalimumabu ir metotreksatu, pasiekė klinikinę remisiją (DAS 28 < 2,6), lyginant su 20,6 % pacientų, gavusių gydymą metotreksato monoterapija ir 23,4 % pacientų, gavusių gydymą adalimumabo monoterapija. Kombinuotas gydymas adalimumabu ir 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 buvo neseniai diagnozuota nuo vidutinio iki sunkaus reumatoidinio artrito forma. Šis atsakas dvejose monoterapijos grupėse buvo panašus ($p = 0,447$). Iš 342 asmenų nuo pradžių atsitiktinai paskirtų gauti adalimumabo monoterapiją ar gydymą adalimumabo ir metotreksato deriniu, kurie perėjo į atvirojo tyrimo tęstinę fazę, 171 asmuo užbaigė 10 metų gydymą adalimumabu. Buvo pranešta, kad 109 asmenys (63,7 %) iš jų 10-aisiais metais buvo remisijoje.

Rentgenologinis atsakas

III RA tyrimo metu, kur adalimumabu gydyti pacientai vidutiniškai sirgo reumatoidiniu artritu maždaug 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 ir metotreksatu gydomiems pacientams šeštą ir dvyliktą mėnesiais buvo stebimas žymiai mažesnis rentgenologinių požymių progresavimas, negu vienu metotreksatu gydomiems pacientams (žr. 10 lentelę).

Atviro išplėstinio III RA tyrimo metu struktūrinių pažeidimų progresavimo rodiklių sumažėjimas išliko 8 ir 10 metų šiame pacientų pogrupyje. Po 8 metų 81 pacientui iš 207, nuo pradžių

gydytų 40 mg adalimumabu kas antrą savaitę buvo atlikti radiologiniai tyrimai. Iš jų, 48 pacientams nenustatyta struktūrinio pažeidimo progresavimo lyginant su pradiniais duomenimis, apibūdinamo, kaip 0,5 ar mažesnis modifikuoto BSI pokytis. Po 10 metų, 79 iš 207 pacientų, nuo pradžių gydytų adalimumabu po 40 mg kas antrą savaitę, buvo tirti radiologiškai. Iš jų, 40 pacientų nebuvo stebėta struktūrinių pažeidimų progresavimo, lyginant su pradiniais duomenimis, modifikuotam BSI esant 0,5 ar mažiau.

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 % pasikliautinasis intervalas[b])	p-dydis
Bendrasis *Sharp* 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% pasikliautinieji intervalai pokyčių rodiklių skirtumams tarp metotreksato ir adalimumabo

[c] remiantis analize

[d] Sąnarinio Tarpo Susiaurėjimas

V RA tyrime rentgenologiškai buvo 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 % pasikliautinasis intervalas)	Adalimumabas N = 274 (95 % pasikliautinasis intervalas)	Adalimumabas / MTX N = 268 (95 % pasikliautinasis intervalas)	p- reikšmė[a]	p- reikšme[b]	p- reikšmė[c]
Bendrasis Sharp 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-reikšmė iš porinio metotreksato monoterapijos palyginimo su adalimumabo / metotreksato kombinuotu gydymu, naudojant *Mann-Whitney U* testą.

[b] p-reikšmė iš porinio adalimumabo monoterapijos palyginimo su adalimumabo / metotreksato kombinuotu gydymu, naudojant *Mann-Whitney U* testą.

[c] p-reikšmė iš porinio adalimumabo monoterapijos palyginimo su metotreksato monoterapija, naudojant *Mann-Whitney U* testą

Po 52 ir 104 gydymo savaičių, pacientų be progresavimo (pasikeitimas nuo pradinės reikšmės pagal modifikuotą bendrąjį *Sharp* indeksą ≤ 0,5) procentinė dalis buvo reikšmingai didesnė kombinuoto gydymo adalimumabu ir metotreksatu grupėje (atitinkamai 63,8 % ir 61,2 %), lyginant 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 atsitiktine tvarka

atitinkamai paskirtiems į gydymo vien metotreksatu, vien adalimumabu ir gydymo adalimumabo ir metotreksato deriniu grupes. Atitinkamos pacientų, kuriems atliekant radiografinius tyrimus nebuvo nustatytas progresavimas, proporcijos buvo 31,3 %, 23,7 % ir 36,7 %.

Gyvenimo kokybė ir fizinė funkcija

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė ir fizinė funkcija buvo vertinama naudojant Sveikatos vertinimo klausimyno (*Health Assessment Questionnaire* (HAQ)) neįgalumo indeksą keturių originalių pakankamų ir gerai kontroliuojamų tyrimų metu. Tai buvo iš anksto nustatytas pagrindinis 52 savaičių III RA tyrimo tikslas. Vartojant visas adalimumabo dozes (visus dozavimo režimus) šių keturių tyrimų metu, statistiškai reikšmingai daugiau pagerėjo HAQ neįgalumo indeksas nuo pradinio lygio iki 6 mėn. lyginant su placebu, o III RA tyrimo metu tai stebėta 52-ąją savaitę. Keturių tyrimų metu visų adalimumabo dozių (dozavimo režimų) sveikatos klausimyno trumpos formos (SF 36) rezultatai patvirtino šiuos duomenis, gauti statistiškai reikšmingi fizinio pajėgumo įvertinimo (*physical component summary*, PCS) rezultatai bei statistiškai reikšmingi skausmo ir gyvybingumo skalių įvertinimo rezultatai, kai buvo vartojama 40 mg dozė kas antrą savaitę. Statistiškai reikšmingas nuovargio sumažėjimas, nustatytas pagal funkcinio lėtinių ligų gydymo vertinimo (*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, dauguma pacientų, kuriems pagerėjo fizinė funkcija ir kurie tęsė gydymą, pagerėjimą išlaikė iki atvirojo gydymo 520 savaitės (120 mėnesių). Gyvenimo kokybės pagerėjimas buvo vertinamas iki 156 savaitės (36 mėnesių) ir nustatyta, kad pagerėjimas išliko per tą laikotarpį.

V RA tyrime, HAQ neįgalumo indekso pagerėjimas bei SF 36 fizinis komponentas ryškiau pagerėjo ($p < 0,001$), taikant kombinuotą gydymą adalimumabu ir metotreksatu, lyginant su metotreksato monoterapija ir adalimumabo monoterapija ir pagerėjimą vertinant 52-ąją savaitę; toks pagerėjimas išliko iki 104-osios savaitės. Tarp 250 asmenų, kurie užbaigė atvirąjį tęstinį tyrimą, fizinės funkcijos pagerėjimas išliko 10 metų gydymo laikotarpiu.

Ašinis spondiloartritas

Ankilozuojantis spondilitas (AS)

Dviejų randomizuotų, 24 savaičių trukmės, dvigubai koduotų, placebu kontroliuojamų tyrimų metu, adalimumabo 40 mg kas antrą savaitę efektyvumas buvo vertintas 393 pacientams, sergantiems aktyviu ankilozuojančiu spondilitu (vidutinis pradinis ligos aktyvumo balas [*Bath* ankilozuojančio spondilito ligos aktyvumo indeksas – *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)] buvo 6,3 visose grupėse), kuriems nebuvo gautas pakankamas atsakas skiriant įprastinį gydymą. Septyniasdešimt devyniems (20,1 %) pacientams kartu buvo skiriama ligą modifikuojančių priešreumatinių vaistų, o trisdešimt septyniems (9,4 %) – gliukokortikoidų. Pasibaigus koduotai tyrimo fazei, atviro tyrimo pratęsimo metu pacientai dar iki 28 savaičių vartojo po 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę į poodį. Asmenys (n = 215, 54,7 %), kuriems 12 ar 16, ar 20 savaitę nebuvo pasiektas ASAS 20 (ankilozuojančio spondilito vertinimo skalė – *Assessments in Ankylosing Spondylitis*), anksčiau laiko pateko į atvirą gydymo adalimumabu 40 mg kas antrą savaitę į poodį fazę, o dvigubai koduotos fazės statistinėje analizėje buvo priskirti grupei, kurioje nebuvo gauta atsako.

Didesnio I AS tyrimo, kuriame dalyvavo 315 pacientų, rezultatai rodo, kad adalimumabu gydytiems **p**acientams statistiškai reikšmingai palengvėjo ankilozuojančio spondilito simptomai lyginant su placebą gavusia grupe. Reikšmingas atsakas pastebėtas 2 savaitę ir išliko 24 savaites (12 lentelė).

12 lentelė. Efektyvus atsakas placebu kontroliuojamame AS tyrime – I tyrime
Simptomų palengvėjimas

Atsakas	**Placebas N = 107**	**Adalimumabas N = 208**
ASAS[a] 20		
2 savaitė	16 %	42 %***
12 savaitė	21 %	58 %***
24 savaitė	19 %	51 %***
ASAS 50		
2 savaitė	3 %	16 %***
12 savaitė	10 %	38 %***
24 savaitė	11 %	35 %***
ASAS 70		
2 savaitė	0 %	7 %**
12 savaitė	5 %	23 %***
24 savaitė	8 %	24 %***
BASDAI[b] 50		
2 savaitė	4 %	20 %***
12 savaitė	16 %	45 %***
24 savaitė	15 %	42 %***

***, ** statistiškai reikšminga, kai $p < 0,001$, $p < 0,01$ lyginant visas reikšmes adalimumabo ir placebo grupėse 2, 12 ir 24 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 savaitę ir šis atsakas išliko iki 24 savaitės ir pagal SF36, ir pagal Ankilozuojančio spondilito gyvenimo kokybės klausimyną - *Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire* (ASQoL).

Panašūs rezultatai (bet ne visi statistiškai reikšmingi) gauti mažesniame randomizuotame, dvigubai koduotame, placebu kontroliuojamame AS II tyrime, kuriame dalyvavo 82 suaugę pacientai, sergantys aktyviu ankilozuojančiu spondilitu.

Ašinis spondiloartritas be radiologinių AS požymių

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas dviejų atsitiktinių imčių dvigubai koduotų placebu kontroliuojamų tyrimų su pacientais, sergančiais ašiniu spondiloartritu be radiologinių AS požymių (aSpA-brp) (angl. *nr-axSpA, non-radiographic axial spondyloarthritis*) metu. Tyrimo aSpA-brp I metu buvo vertinami pacientai, kuriems buvo aktyvus aSpA-brp. Tyrimas aSpA-brp II buvo gydymo nutraukimo tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys aktyviu aSpA-brp, atviro gydymo adalimumabu metu pasiekę remisiją.

Tyrimas aSpA-brp I

Gydymas adalimumabu, skiriant po 40 mg kas antrą savaitę, buvo vertinamas atsitiktinių imčių dvigubai koduotame placebu kontroliuojamame 12 savaičių trukmės tyrime aSpA-brp I su 185 pacientais, sergančiais aktyviu aSpA-brp (vidutinis pradinis ligos aktyvumo indeksas [Bato ankilozuojančio spondilito ligos aktyvumo indeksas, angl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)], buvo 6,4 adalimumabu gydytų pacientų ir 6,5 placebo gavusių pacientų), kuriems buvo stebimas nepakankamas atsakas į gydymą ar netoleravimas ≥ 1 NPUV, ar kurie turėjo kontraindikacijų gydymui jais.

Pradiniame taške trisdešimt trys pacientai (18 %) buvo gydomi kartu skiriant ligos eigą modifikuojančius antireumatinius vaistus, o 146 pacientai (79 %) gavo NPUV. Po dvigubai koduoto laikotarpio sekė atviro tyrimo laikotarpis, kurio metu pacientai dar 144 savaites gavo 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę po oda. 12 savaitę gauti rezultatai rodė, kad aSpA-brp simptomai ir požymiai statistiškai reikšmingai palengvėjo adalimumabu gydytų pacientų grupėje, lyginant su placebo grupe (13 lentelė).

13 lentelė. Gydymo veiksmingumo atsakas placebu kontroliuojamame aSpA-brp I tyrime

Dvigubai koduotas tyrimas **Atsakas 12 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***
SPARCCh sakroileinių sąnarių MRT[d,i]	-0,6	-3,2**
SPARCC stuburo MRT[d,j]	-0,2	-1,8**

[a] vertinimas pagal spondiloartrito tarptautinę draugiją, angl. *Assessments in SpondyloArthritis international Society*

[b] Bato ankilozuojančio spondilito ligos aktyvumo indeksas, angl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

[c] ankilozuojančio spondilito ligos aktyvumo balas, angl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*

[d] pokyčių nuo pradinės vertės vidurkis

[e] n=91 placebas ir n=87 adalimumabas

[f] didelio jautrumo C reaktyvinis baltymas (mg/l)

[g] n=73 placebas ir n=70 adalimumabas

[h] Kanados spondiloatrito tyrimų konsorciumas, angl. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*

[i] n=84 placebas ir adalimumabas

[j] n=82 placebas ir n=85 adalimumabas

***, **, * statistiškai reikšmingas skirtumas, $p < 0,001$, $< 0,01$, ir $< 0,05$, atitinkamai, visuose adalimumabo ir placebo palyginimuose.

Tyrimo atviro pratęsimo metu požymių ir simptomų palengvėjimas adalimumabu gydomiems pacientams išliko iki 156 savaitės.

Uždegimo slopinimas

Reikšmingas adalimumabu gydytų pacientų uždegimo požymių, nustatytų didelio jautrumo CRB tyrimu ir abiejų kryžmeninių klubo sąnarių bei stuburo MRT, susilpnėjimas išliko atitinkamai iki 156 savaitės ir 104 savaitės.

Gyvenimo kokybė ir fizinė funkcija

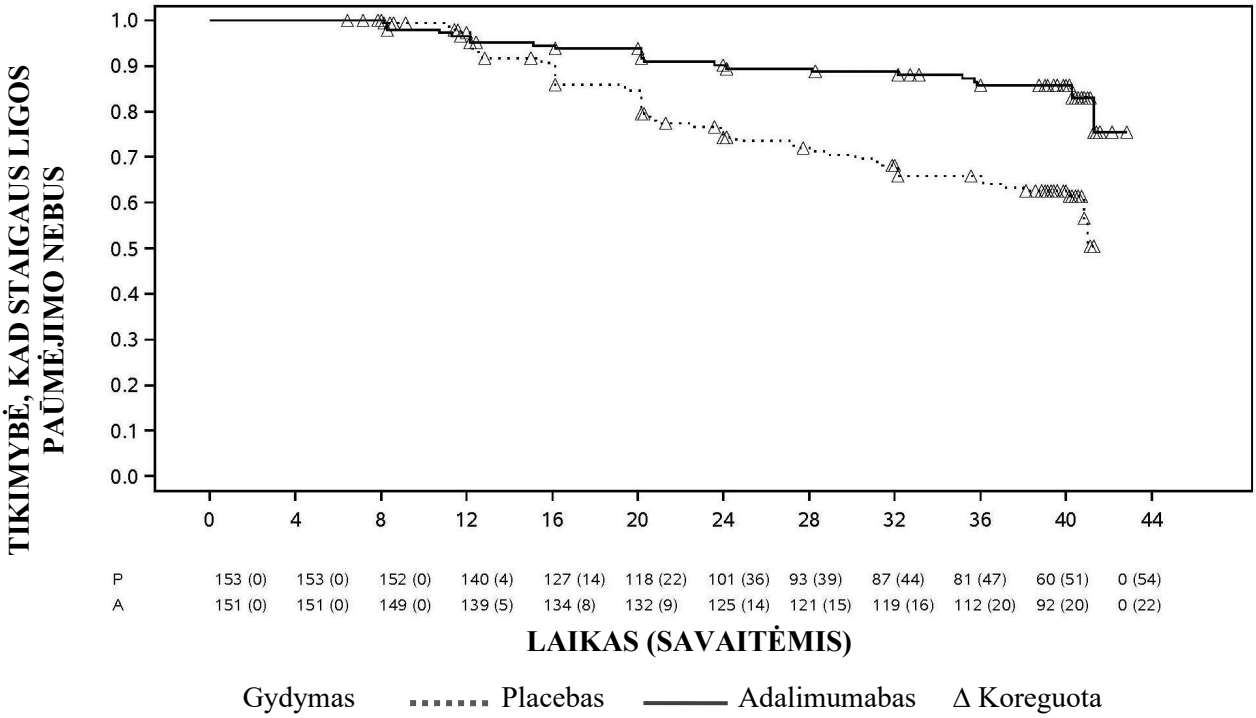
Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė ir fizinės funkcijos buvo vertintos naudojantis HAQ-S ir SF-36 klausimynais. Adalimumabu gydomų pacientų HAQ-S bendrasis indeksas ir SF-36 fizinio komponento indeksas (angl. *Physical Component Score, PCS*) 12 savaitę statistiškai reikšmingai pagerėjo, vertinant pradinius indeksus lyginant su placebo grupe. Su sveikata susijusios gyvenimo kokybės ir fizinės funkcijos pagerėjimas išliko atviro pratęsimo metu iki 156 savaitės.

aSpA-brp II tyrimas

Į atvirą tyrimo aSpA-brp II periodą buvo įtraukti 673 pacientai, sergantys aktyviu aSpA-brp (vidutinis ligos aktyvumas [BASDAI] pradinio įvertinimo metu buvo 7,0), kuriems pasireiškė nepakankamas atsakas į gydymą ≥ 2 NVNU arba jie netoleravo gydymo NVNU, ar gydymui NVNU buvo kontraindikacijų. Pacientai 28 savaites buvo gydomi adalimumabu 40 mg kas antrą savaitę. Šiems pacientams taip pat buvo objektyvių sakroileinių sąnarių ar stuburo uždegimo požymių, matomų atlikus MRT, ar buvo padidėjęs dj-CRB kiekis. Pacientai, kurie atvirojo periodo metu pasiekė bent 12 savaičių trukmės ilgalaikę remisiją (n=305) (ASDAS < 1,3 16, 20, 24 ir 28 savaitę), vėliau buvo atsitiktine tvarka paskirti gauti papildomas 40 savaičių dvigubai koduoto placebu kontroliuojamo periodo metu arba tęstinį gydymą adalimumabu 40 mg kas antrą savaitę (n=152), arba gauti placebą (n=153) (bendra tyrimo trukmė – 68 savaitės). Tiriamiesiems, kuriems dvigubai koduoto periodo metu pasireiškė staigus ligos paūmėjimas, buvo suteikta galimybė bent 12 savaičių gauti gelbstimąjį gydymą adalimumabu 40 mg kas antrą savaitę.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems iki 68-osios tyrimo savaitės nepasireiškė staigus ligos paūmėjimas, dalis. Staigus ligos paūmėjimas buvo apibrėžtas kaip ASDAS ≥ 2,1, įvertintas dviejų iš eilės vizitų metu kas keturias savaites. Didesnė adalimumabo gavusių pacientų dalis dvigubai koduoto periodo metu staigaus ligos paūmėjimo, lyginant su placebą gavusiais, nepatyrė (70,4 % lyginant su 47,1 %, p<0,001) (1 pav.)

1 pav.: Kaplan-Meier kreivės, apibendrinančios laiką iki pablogėjimo tyrime aSpA-brp II



Pastaba: P = Placebas (Skaičius tų, kuriems yra rizika (staigiai paūmėjusi liga)); A = Adalimumabas (Skaičius tų, kuriems yra rizika (staigiai paūmėjusi liga)).

Iš 68 pacientų, paskirtų į gydymo nutraukimo grupę, kuriems liga staigiai paūmėjo, 65 užbaigė 12 savaičių trukmės gelbstimąjį gydymą adalimumabu iš kurių 37 (56,9 %) vėl pasiekė remisiją (ASDAS < 1,3) po 12 savaičių atvirojo gydymo atnaujinimo.

Iki 68-osios savaitės be pertraukos adalimumabą gavusiems pacientams pasireiškė statistiškai reikšmingai didesnis aktyvaus aSpA-brp požymių ir simptomų pagerėjimas, lyginant su pacientais, kurie dvigubai koduoto tyrimo periodu buvo paskirti į gydymo nutraukimo grupę (14 lentelė).

14 lentelė. Veiksmingumo atsakas placebu kontroliuojamu tyrimo aSpA-brp II periodu

Dvigubai koduotas tyrimas **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 tarptautinę draugiją (angl. *Assessment of SpondyloArthritis international Society*)
[b] Pradinis įvertinimas yra apibrėžiamas kaip atvirojo gydymo pradinis įvertinimas, kai pacientams yra aktyvi liga.
[c] Ankilozuojančio spondilito ligos aktyvumo balas (angl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*)
[d] Dalinis staigus ligos paūmėjimas apibrėžiamas kaip ASDAS ≥ 1,3, bet < 2,1 dviejų iš eilės vizitų metu.
[***], [**] Atitinkamai statistiškai reikšmingas skirtumas p < 0,001 ir < 0,01 visiems adalimumabo ir placebo palyginimams.

Psoriazinis artritas

Adalimumabas, po 40 mg kas antrą savaitę, dviejų placebu kontroliuojamų tyrimų metu (I ir II PsA tyrimai) buvo tiriamas su pacientais, kurie sirgo vidutinio aktyvumo ar labai aktyvia psoriazinio artrito forma. I PsA tyrimo, trukusio 24 savaites, metu buvo gydomi 313 suaugusių pacientų, kurių atsakas į gydymą nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo buvo nepakankamas, iš jų – apie 50 % vartojo metotreksatą. II PsA tyrimo trukusio 12 savaičių, metu buvo gydoma 100 pacientų, kuriems gydymas ligą modifikuojančiais vaistais nuo reumato (*LMARV* terapija) buvo nepakankamai veiksmingas. Abu tyrimus baigus, 383 pacientai buvo įtraukti į atvirą tęstinį tyrimą, kurio metu jie vartojo po 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę.

Dėl per mažo ištirtų pacientų skaičiaus, nėra pakankamai adalimumabo veiksmingumo įrodymų, gydant pacientus sergančius į ankilozuojantį spondilitą panašia psoriazine artropatija.

15 lentelė. ACR atsakas placebu kontroliuojamuose psoriazinio artrito tyrimuose (pacientų dalis procentais)

	I PsA tyrimas		II PsA tyrimas	
Atsakas	Placebas N = 162	Adalimumabas N = 151	Placebas N = 49	Adalimumabas N = 51
ACR 20				
12 savaitė	14 %	58 %[***]	16 %	39 %[*]
24 savaitė	15 %	57 %[***]	N/T	N/T
ACR 50				
12 savaitė	4 %	36 %[***]	2 %	25 %[***]
24 savaitė	6 %	39 %[***]	N/T	N/T
ACR 70				
12 savaitė	1 %	20 %[***]	0 %	14 %[*]
24 savaitė	1 %	23 %[***]	N/T	N/T

[***] p < 0,001 visiems adalimumabo ir placebo palyginimams
[*] p < 0,05 visiems adalimumabo ir placebo palyginimams
N/T netaikytina

I PsA tyrimo ACR atsakas buvo panašus, taikant ar netaikant kombinuotą gydymą su metotreksatu. ACR atsakas išliko ir atviro tęstinio tyrimo, trukusio iki 136 savaičių, metu.

Rentgenogramos pokyčiai buvo vertinami psoriazinio artrito tyrimų metu. Rankų, riešų ir pėdų

rentgenogramos buvo daromos prieš pradedant gydyti, dvigubai koduoto tyrimo etapo, kurio metu pacientai vartojo adalimumabą arba placebą, 24-ąją savaitę ir atviro tyrimo etapo, kurio metu visi tiriamieji vartojo adalimumabą, 48-ąją savaitę. Buvo naudotas modifikuotas Bendrasis *Sharp* indeksas (mBSI), apimantis ir distalinius tarppirštakaulinius sąnarius (šis indeksas nėra identiškas reumatoidinio artrito vertinimui naudojamam BSI).

Atsižvelgiant į mBSI balų pokytį, gydymas adalimumabu, palyginti su placebu, lėtino periferinių sąnarių pažaidos progresavimą, palyginti su pradine reikšme (vidurkis ± SN): 0,8 ± 2,5 placebą vartojusių grupėje (24 savaitę) ir 0,0 ± 1,9 ($p < 0,001$) adalimumabu gydytų grupėje (48 savaitę).

Iš adalimumabu gydytų asmenų, kurių rentgenograma ligos progresavimo nuo tyrimo pradžios iki 48 savaitės nerodė (n = 102), 84 % rentgenograma progresavimo nerodė ir per 144 gydymo savaites. Adalimumabu gydytiems pacientams, palyginti su vartojusiais placebo, 24 savaitę nustatytas statistiškai reikšmingas fizinės funkcijos pagerėjimas, vertinant pagal HAQ ir Sveikatos klausimyno trumpą formą (SF 36). Fizinė funkcija išliko pagerėjusi ir atviro tęstinio tyrimo, trukusio iki 136 savaičių, metu.

Psoriazė

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo tiriamas randomizuotuose, dvigubai koduotuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo lėtine plokšteline psoriaze (apima ≥ 10 % KPP, o psoriazės ploto ir sunkumo indeksas (PPSI) yra ≥ 12 arba ≥ 10) sergantys suaugę pacientai, kuriems buvo numatoma skirti sisteminį gydymą ar fototerapiją. 73 % I ir II psoriazės tyrimuose dalyvavusių pacientų anksčiau buvo skirtas sisteminis gydymas ar fototerapija. Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas taip pat buvo tiriami randomizuotame, dvigubai koduotame tyrime (III psoriazės tyrimas), kuriame dalyvavo suaugę pacientai, sergantys vidutinio sunkumo ar sunkia lėtine plokšteline psoriaze, kartu esant plaštakų ir (arba) pėdų psoriazei, ir kuriems buvo numatoma skirti sisteminį gydymą.

I psoriazės tyrimo (REVEAL) metu per tris gydymo periodus buvo tirta 1 212 pacientų. A periodo metu pacientai gavo placebą arba pradinę 80 mg adalimumabo dozę, po kurios praėjus savaitei, buvo skiriama po 40 mg preparato kas antrą savaitę. Po 16 gydymo savaičių pacientai, pasiekę mažiausiai PPSI 75 atsaką (PPSI rodiklio pagerėjimas – mažiausiai 75 %, lyginant su pradiniu rodikliu), perėjo į B periodą ir, atviros fazės metu, kas antrą savaitę vartojo po 40 mg adalimumabo. Pacientai, kurių atsakas 33 savaitę išliko ≥ PPSI 75, ir kurie A periodo metu atsitiktinės atrankos būdu buvo pakliuvę į gydymo aktyviu preparatu grupę, perėjo į C periodą ir, atsitiktinės atrankos būdu pakliuvo į dar 19 savaičių po 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę vartojusių grupę arba placebą gavusių grupę. Visose gydymo grupėse vidutinis pradinis PPSI rodiklis buvo 18,9, o pradinis "*Physician's Global Assessment*" (PGA) skalės rodiklis svyravo nuo „vidutinio" (įskaitant 53 % subjektų) iki „sunkaus" (41 %) ir „labai sunkaus" (6 %).

II psoriazės tyrime (CHAMPION) buvo palygintas adalimumabo veiksmingumas ir saugumas 271 pacientui, lyginant su metotreksatu (MTX) ir placebu. Pacientai gavo placebą, pradinę MTX 7,5 mg dozę, kuri vėliau iki 12 savaitės buvo didinama iki didžiausios 25 mg dozės, arba pradinę 80 mg adalimumabo dozę, vėliau 16 savaičių (pradedant praėjus savaitei po pradinės dozės paskyrimo) skiriant po 40 mg kas antrą savaitę. Nėra adalimumabą ir MTX lyginančių duomenų ilgesniam nei 16 gydymo savaičių periodui. Pacientams, kurie gavo MTX, pasiekus ≥ PPSI 50 atsako rodiklį 8-ą ir (arba) 12-ą savaitę, dozė nebuvo toliau didinama. Visose gydymo grupėse vidutinis pradinis PPSI rodiklis buvo 19,7, o pradinio PGA rodiklio reikšmės svyravo nuo „lengvų" (< 1 %) iki „vidutinių" (48 %), „sunkių" (46 %) ir iki „labai sunkių" (6 %).

Pacientai, dalyvaujantys visuose II ir III fazės psoriazės tyrimuose, galėjo būti įtraukti į atvirą tęstinį tyrimą, kur adalimumabas buvo skiriamas dar bent 108 papildomas savaites.

I ir II psoriazės tyrimų metu pirminė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems 16-ą savaitę pasiektas PPSI 75 atsakas, lyginant su pradine reikšme, dalis (žr. 16 ir 17 lenteles).

16 lentelė. Ps I tyrimas (REVEAL) – veiksmingumo rezultatai 16-ąją savaitę

	Placebas N=398 n (%)	**Adalimumabas 40 mg 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: švarus / minimalus	17 (4,3)	506 (62,2)[b]
[a] pacientų, pasiekusių PPSI 75 atsaką, procentinė reikšmė buvo apskaičiuota pagal dažnį centre [b] p < 0,001, palyginant adalimumabą ir placebą		

17 lentelė. Ps II tyrimas (CHAMPION) – veiksmingumo rezultatai 16-ąją savaitę

	Placebo N = 53 n (%)	**MTX N = 110 n (%)**	**Adalimumabas 40 mg 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: švarus/minimalus	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) [a, b]
[a] p < 0,001 palyginant adalimumabą ir placebą [b] p < 0,001 palyginant adalimumabą ir metotreksatą [c] p < 0,01 palyginant adalimumabą ir placebą [d] p < 0,05 palyginant adalimumabą ir metotreksatą			

I psoriazės tyrimo metu 28 % pacientų, kuriems gautas atsakas PPSI 75, ir kurie dar kartą pakliuvo į placebo grupę 33 savaitę, stebėtas „adekvataus atsako netekimas“ (PPSI rodiklis po 33 savaitės ir po ar iki 52 savaitės rodė, kad buvo gautas <PPSI 50 atsakas, lyginant su pradiniu rodikliu, kaip mažiausiai 6 taškų PPSI rodiklio padidėjimas, lyginant su 33 savaite), tuo tarpu tai stebėta 5% adalimumabą toliau vartojusių pacientų, p < 0,001. 38 % (25 iš 66) ir 55 % (36 iš 66) pacientų, kurie po pakartotinio patekimo į placebo grupę buvo netekę adekvataus atsako, vėliau, įtraukus juos į atvirą pratęsimo tyrimą, po, atitinkamai, 12 ir 24 pakartotinio gydymo savaičių, vėl pasiekė PPSI 75 atsaką.

233 pacientams, kurie 16-ą ir 33-ią savaitėmis buvo pasiekę PPSI 75, gydymas adalimumabu buvo tęsiamas iki 52 savaitės I psoriazės tyrimo metu ir toliau pratęstas atviro tęstinio tyrimo metu. Po 108-ų papildomų tęstinio tyrimo savaičių (iš viso 160 savaičių) PPSI 75 ir aiškus ar minimalus PGA atsakas buvo stebėtas atitinkamai 74,7 % ir 59,0 % pacientų. Išanalizavus visus pacientus, kurie iš tyrimo pasitraukė dėl nepageidaujamų reiškinių ar nepakankamo gydymo efektyvumo, ar kuriems reikėjo didinti vaisto dozę (šiems pacientams gydymas buvo vertinamas kaip neveiksmingas), PPSI 75 ir švarus ar minimalus PGA atsakas po 108 papildomų atviro tęstinio tyrimo savaičių (iš viso 160 savaičių) buvo atitinkamai 69,6 % ir 55,7 %.

347 pacientai, kuriems buvo gautas stabilus atsakas, dalyvavo gydymo nutraukimo ir pakartotinio gydymo vertinime atviro tęstinio tyrimo metu. Gydymo nutraukimo periodu psoriazės simptomai atsinaujino, laiko iki ligos paūmėjimo (sumažėjo PGA iki vidutinio ar blogesnio) mediana buvo maždaug 5 mėnesiai. Nei vienas iš šių pacientų nepatyrė staigaus ligos paūmėjimo nutraukimo periodu. Iš viso 76,5 % (218 iš 285) pacientų, kurie pateko į pakartotinio gydymo periodą, pasiekė „švarų“ ar „minimalų“ PGA atsaką 16-ą pakartotinio gydymo savaitę, neatsižvelgiant į tai, ar nutraukimo periodu jiems buvo atsinaujinusi liga (69,1 % [123 iš 178] ir 88,8 % [95 iš 107] pacientų, kuriems atitinkamai paūmėjo ir nepaūmėjo liga gydymo nutraukimo periodu). Pakartotinio gydymo periodu buvo stebėti panašūs saugumo duomenys, kaip ir iki nutraukimo.

Pagal DLQI (angl. *Dermatology Life Quality Index*) skalę buvo stebimas reikšmingas pradinių rodiklių pagerėjimas 16 savaitę, lyginant su placebą gavusiųjų grupėmis (I ir II tyrimai) ir MTX vartojusiųjų grupe (II tyrimas). I tyrime SF - 36 skalės fizinio ir protinio komponentų suminių rodiklių pagerėjimas taip pat buvo reikšmingas, lyginant su placebą gavusių grupe.

Atlikus atvirąjį pratęsimo tyrimą pacientams, kuriems dėl mažesnio kaip 50 % PPSI atsako skiriamos dozės buvo didintos nuo 40 mg kas antrą savaitę iki 40 mg kiekvieną savaitę, atitinkamai 12 ir 24 savaitę PPSI 75 atsakas buvo pasiektas 26,4 % (92 iš 349) ir 37,8 % (132 iš 349) pacientų.

III psoriazės tyrime (REACH) buvo lyginami adalimumabo ir placebo veiksmingumas bei saugumas 72 pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkia lėtine plokšteline psoriaze bei plaštakų ir (arba) pėdų psoriaze. Pacientams buvo skiriama pradinė 80 mg adalimumabo dozė, vėliau – po 40 mg dozė kas antrą savaitę (pradedant po vienos savaitės nuo pradinės dozės skyrimo) arba placebas 16 savaičių. Šešioliktąją savaitę pagal PGA *(Physician Global Assessment* – bendrąjį gydytojo įvertinimą) skalę „švarias“ arba „beveik švarias“ plaštakas ir (arba) pėdas turėjo statistiškai reikšmingai daugiau pacientų, gydytų adalimumabu, lyginant su placebą vartojusiais pacientais (atitinkamai 30,6 % ir 4,3 % [p = 0,014]).

IV psoriazės tyrimo metu buvo lyginamas adalimumabo ir placebo veiksmingumas bei saugumas 217 pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo ir sunki nagų psoriazė. Pacientai, gavę pradinę 80 mg adalimumabo dozę, po to 26 savaites gavo po 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę (pradedant praėjus vienai savaitei nuo pradinės dozės) arba placebą ir toliau atvirai buvo gydomi adalimumabu dar 26 savaites. Nagų psoriazė buvo vertinama pasitelkiant modifikuotą 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]*) bei nagų psoriazės sunkumo indeksą (angl. *Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI]*) (žr. 18 lentelę). Nagų psoriazės gydymas adalimumabu buvo naudingas pacientams, kuriems kartu buvo pažeisti skirtingo dydžio odos plotai (KPP ≥ 10 % (60 % pacientų), KPP < 10 % ir ≥ 5 % (40 % pacientų)).

18 lentelė. IV psoriazės tyrimo veiksmingumo rezultatai 16, 26 ir 52 savaitę

Vertinamoji baigtis	16 savaitė kontroliuojama placebu		26 savaitė kontroliuojama placebu		52 savaitė atviras vartojimas
	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 ir ≥ 2 laipsnio pagerėjimas (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Bendro pirštų nagų NAPSI pokytis procentais (%)	-7,8	-44,2[a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2

[a] p < 0,001, adalimumabą lyginant su placebu

26-tą savaitę adalimumabu gydytiems pacientams dermatologinio gyvenimo kokybės indekso (angl. *Dermatology Life Quality Index [DLQI]*) pagerėjimas buvo statistiškai reikšmingas lyginant su placebu.

Supūliavęs hidradenitas

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo vertinami atsitiktinės atrankos, dvigubo kodavimo, placebu kontroliuojamuose tyrimuose ir atvirame tyrimo pratęsime, kuriuose dalyvavo suaugę pacientai, sergantys vidutinio sunkumo ar sunkiu supūliavusiu hidradenitu (HS – *hidradenitis suppurativa)*, netoleravę, turėję kontraindikacijų arba buvus nepakankamam atsakui į mažiausiai 3 mėnesių trukmės bandomąjį gydymą sisteminiais antibiotikais. HS-I ir HS-II tyrime dalyvavusiems pacientams buvo II ar III stadijos liga pagal *Hurley* ir mažiausiai 3 abscesai arba uždegiminiai mazgeliai.

Tyrime HS-I (PIONEER I) buvo tiriami 307 pacientai, gydyti 2 laikotarpiais. A laikotarpiu pacientai gavo placebą arba adalimumabo pradinę 160 mg dozę 0 savaitę, 80 mg – 2 savaitę ir 40 mg kas savaitę, pradedant nuo 4 savaitės iki 11 savaitės. Tyrimo metu nebuvo leidžiama tuo pat metu vartoti antibiotikų. Po 12 gydymo savaičių pacientai, kurie A laikotarpiu gydyti adalimumabu, B laikotarpiu pakartotinės atsitiktinės atrankos būdu buvo suskirstyti į 1–3 gydymo grupes (adalimumabas 40 mg kas savaitę, adalimumabas 40 mg kas antrą savaitę arba placebas nuo 12 iki 35 savaitės). Pacientams, kurie atsitiktinės atrankos būdu A laikotarpiu buvo paskirti gauti placebą, B laikotarpiu buvo paskirta adalimumabas 40 mg kas savaitę.

Tyrime HS-II (PIONEER II) buvo tiriami 326 pacientai, gydyti 2 laikotarpiais. A laikotarpiu pacientai gavo placebą arba adalimumabo pradinę 160 mg dozę 0 savaitę, 80 mg – 2 savaitę ir 40 mg kas savaitę, pradedant nuo 4 savaitės iki 11 savaitės. 19,3 % pacientų tyrimo metu tęsė tyrimo pradžioje pradėtą gydymą geriamaisiais antibiotikais. Po 12 gydymo savaičių pacientai, kurie A laikotarpiu gydyti adalimumabu, B laikotarpiu pakartotinės atsitiktinės atrankos būdu buvo suskirstyti į 1–3 gydymo grupes (adalimumabas 40 mg kas savaitę, adalimumabas 40 mg kas antrą savaitę arba placebas nuo 12 iki 35 savaitės). Pacientams, kurie atsitiktinės atrankos būdu A laikotarpiu buvo paskirti gauti placebą, B laikotarpiu buvo skirtas placebas.

HS-I ir HS-II tyrimuose dalyvavę pacientai galėjo būti išrinkti patekti į atvirą tyrimo pratęsimą, kuriame kas savaitę buvo skiriamas adalimumabas 40 mg. Vidutinė ekspozicija visoje adalimumabo populiacijoje buvo 762 dienos. Visuose trijuose tyrimuose pacientai kasdien naudojo vietinį antiseptinį pavilgą.

Klinikinis atsakas

Uždegiminių pažeidimų sumažėjimas ir abscesų pablogėjimo bei nutekamųjų fistulių susidarymo prevencija buvo vertinami, taikant supūliavusio hidradenito klinikinio atsako skalę (HiSCR – angl. *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* – skaičiuojamas bendro abscesų ir uždegiminių mazgelių skaičiaus sumažėjimas bent 50 %, nesant abscesų skaičiaus padidėjimo ir nesant nutekamųjų fistulių skaičiaus padidėjimo nuo pradinio įvertinimo). Su HS susijusio odos skausmo sumažėjimas buvo vertinamas, taikant skaitmeninę vertinimo skalę pacientams, kurie buvo įtraukti į tyrimą su 3 ar daugiau balų pradiniu įvertinimu pagal 11 balų skalę.

12 savaitę reikšmingai didesnis pacientų, gydytų adalimumabu skaičius, palyginti su pacientų, gavusių placebą, skaičiumi, pasiekė HiSCR. 12 savaitę reikšmingai didesniam pacientų, dalyvavusių HS-II tyrime, skaičiui kliniškai reikšmingai susilpnėjo su HS susijęs odos skausmas (žr. 19 lentelę). Adalimumabu gydyti pacientai turėjo reikšmingai mažesnę ligos staigaus paūmėjimo („pliūpsnio“) riziką pradiniu 12 savaičių laikotarpiu.

19 lentelė. Veiksmingumo rezultatai 12 savaitę, I ir II HS tyrimai

	HS-I tyrimas		HS-II tyrimas	
	Placebas	**Adalimumabas 40 mg kas savaitę**	**Placebas**	**Adalimumabas 40 mg kas 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 %) ***

* $p < 0,05$,

*** $p < 0,001$, adalimumabas ir placebas

[a] tarp visų atsitiktinės atrankos būdu atrinktų pacientų.

[b] tarp pacientų, kurių su HS susijęs odos skausmo įvertinimas pradinio vertinimo metu buvo ≥ 3, remiantis skaitmenine vertinimo skale 0–10; 0 = jokio odos skausmo, 10 = toks stiprus skausmas, kokį tik galima įsivaizduoti.

Gydymas adalimumabu 40 mg kiekvieną savaitę reikšmingai sumažino abscesų ir nutekamųjų fistulių pablogėjimo riziką. Tarp pacientų, dalyvavusių HS-I ir HS-II tyrimuose, pirmąsias 12 savaičių abscesų ir nutekamųjų fistulių būklė pablogėjo maždaug dvigubai didesniam pacientų skaičiui iš placebo grupės, palyginti su adalimumabu gydytais pacientais (atitinkamai 23,0 % ir 11,4 %, vertinant abscesus, ir 30,0 % bei 13,9 %, vertinant nutekamąsias fistules).

12 savaitę gydytiems pacientams, palyginti su gavusiais placebą, labiau pagerėjo odai specifinė su sveikata susijusi gyvenimo kokybė, įvertinta pagal Dermatologinį gyvenimo kokybės rodiklį (DLQI – angl. *Dermatology Life Quality Index;* HS-I ir HS-II tyrimai), pacientų bendras pasitenkinimas gydymu vaistais, įvertintas pagal Pasitenkinimo gydymu (medikamentiniu) klausimyną (TSQM – angl. *Treatment Satisfaction Questionnaire – Medication;* HS-I ir HS-II tyrimai) ir fizinė sveikata, įvertinta pagal SF-36 fizinio komponento sumos skalę (HS-I tyrimas), palyginti su pradiniu vertinimu.

Iš pacientų, kuriems nustatytas bent jau dalinis atsakas į gydymą adalimumabu 40 mg kas savaitę 12 savaitę, HiSCR vertinimas 36 savaitę buvo aukštesnis tiems pacientams, kuriems tęstas gydymas adalimumabu, vartojant preparato kas savaitę, palyginti su pacientais, kuriems preparato dozavimo dažnis buvo sumažintas iki preparato vartojimo kas antrą savaitę arba kuriems gydymas buvo nutrauktas (žr. 20 lentelę).

20 lentelė. Pacientų[a], pasiekusių HiSCR[b], skaičius 24 ir 36 savaites 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 kas savaitę N = 70**
24 savaitė	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
36 savaitė	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

[a] pacientai, kuriems bent iš dalies pasireiškė atsakas į gydymą adalimumabu 40 mg kas savaitę per 12 savaičių.

[b] pacientams, kurie atitiko protokolui nustatytus kriterijus, vertinant atsako praradimą arba nesant būklės pagerėjimo, buvo nurodyta tyrimų nebetęsti ir jie buvo vertinami kaip pacientai be atsako į gydymą.

Tarp pacientų, kuriems nustatytas bent jau dalinis atsakas po 12 savaičių ir kuriems tęstas gydymas adalimumabu kas savaitę, HiSCR vertinimas po 48 savaičių buvo 68,3 %, o po 96 savaičių buvo 65,1 %. Ilgesnio gydymo adalimumabu, skiriant 40 mg kas savaitę, trukusio 96 savaites metu, nebuvo nustatyta jokių naujų saugumo duomenų.

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

Krono liga

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo vertinamas daugiau kaip 1 500 pacientų, sergančių vidutinio sunkumo ar sunkia Krono liga (Krono ligos aktyvumo indeksas (*angl. Crohn's Disease Activity Index* (CDAI)) ≥ 220 ir ≤ 450) atsitiktinės atrankos, dvigubai koduotuose, placebu kontroliuojamuose tyrimuose. Buvo leista kartu vartoti pastovias aminosalicilatų, kortikosteroidų ir (ar) imunitetą moduliuojančių preparatų dozes ir 80 % pacientų ir toliau vartojo bent vieną iš šių vaistinių preparatų.

Klinikinės remisijos pasiekimas (kai CDAI < 150) buvo vertinamas dviejuose tyrimuose, CD I tyrime (CLASSIC I) ir CD II tyrime (GAIN). CD I tyrime 299 TNF-antagonistais ankščiau negydyti pacientai buvo atsitiktinai suskirstyti į keturias grupes: placebo 0-inę savaitę ir 2-ąją savaitę, 160 mg adalimumabo 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. CD II tyrimo metu 325 pacientai, kuriems nebebuvo atsako į gydymą infliksimabu ar jo netoleravo, atsitiktinai suskirstyti į grupes, kuriose vartojo arba 160 mg adalimumabo 0- inę savaitę ir 80 mg 2-ąją savaitę arba placebo 0-inę savaitę ir 2-ąją savaitę. Pacientai, kuriems iš pat pradžių nebuvo gautas atsakas į gydymą, į tyrimą nebuvo įtraukti ir todėl nebuvo toliau vertinti.

Klinikinės remisijos palaikymas buvo vertinamas CD III tyrime (CHARM). Atvirame CD III tyrime 854 pacientai vartojo 80 mg 0-inę savaitę ir 40 mg 2-ąją savaitę. 4-ąją savaitę pacientai atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes, kuriose vartojo po 40 mg kas antrą savaitę, 40 mg kas savaitę ar placebą, iš viso tyrimas truko 56 savaites. Pacientų, kuriems buvo gautas klinikinis atsakas (CDAI sumažėjo ≥ 70), duomenys 4-ąją savaitę buvo atskirti ir analizuojami atskirai nuo tų pacientų duomenų, kuriems 4-ąją savaitę nebuvo gautas klinikinis atsakas. Laipsniškai mažinti kortikosteroidų dozę buvo leista po 8 savaitės.

CD I ir CD II tyrimuose gautas remisijos pasiekimo ir gauto atsako dažnis pateiktas 21 lentelėje.

21 lentelė. Pasiekta klinikinė remisija ir atsakas (pacientų procentas)

	CD I tyrimas: infliksimabo nevartoję pacientai			**CD II tyrimas: infliksimabą vartoję pacientai**	
	Placebas N = 74	**Adalimumabas 80 / 40 mg N = 75**	**Adalimumabas 160 / 80 mg N = 76**	**Placebas N = 166**	**Adalimumabas 160 / 80 mg**
4-ąją savaitę					
Klinikinė remisija	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinikinis atsakas (PA- 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 dozę vartojusiųjų grupėje.

CD III tyrimo 4-ąją savaitę 58 % (499 / 854) pacientų buvo gautas klinikinis atsakas ir jų duomenys vertinti pirminės analizės metu. Iš tų, kuriems buvo gautas klinikinis atsakas 4-ąją savaitę, 48 % buvo anksčiau gydyti TNF-antagonistais. Remisijos palaikymo ir atsako dažnis pateikti 22 lentelėje. Klinikinės remisijos rezultatai buvo sąlyginai pastovūs, nepriklausomai nuo ankstesnio TNF antagonistų vartojimo. 56 savaitę su liga susijęs hospitalizacijų ir chirurginių intervencijų skaičius statistiškai reikšmingai sumažėjo adalimumabu gydytų pacientų grupėje lyginant su placebo grupe.

22 lentelė. Klinikinės remisijos ir atsako palaikymas (pacientų procentas)

	Placebas	**40 mg adalimumabo kas antrą savaitę**	**40 mg adalimumabo kas savaitę**
26-oji savaitė	**N = 170**	**N = 172**	**N = 157**
Klinikinė remisija	17 %	40 %*	47 %*
Klinikinis atsakas (PA-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pacientai, remisijos metu nevartoję steroidų >= 90 dienų[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 (PA-100)	17 %	41 %*	48 %*
Pacientai, remisijos metu nevartoję steroidų >= 90 dienų[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 nebuvo gautas atsakas 4-ąją savaitę, 43 % palaikomąjį gydymą adalimumabu gaunančių pacientų atsakas pasireiškė iki 12-osios savaitės, lyginant su 30 % palaikomąjį gydymą placebu gavusių pacientų. Šie rezultatai rodo, kad kai kuriems pacientams, kuriems atsakas nebuvo gautas iki 4-osios savaitės, gali būti naudinga tęsti palaikomąjį gydymą iki 12-osios savaitės. Gydymą tęsiant ilgiau kaip 12 savaičių, atsako dažnis nėra reikšmingai didesnis (žr. 4.2 skyrių).

117 / 276 pacientų iš I CD (*Crohn's disease*) tyrimo ir 272 / 777 pacientų iš II ir III CD tyrimo buvo stebimi mažiausiai 3 metus atviro gydymo adalimumabu metu. Atitinkamai 88 ir 189 pacientams išliko klinikinė remisija. Klinikinis atsakas (CR-100) išsilaikė atitinkamai 102 ir 233 pacientams.

<u>*Gyvenimo kokybė*</u>

CD I ir CD II tyrimuose 4-ąją savaitę statistikai reikšmingai pagerėjo ligai specifinio uždegiminės žarnyno ligos klausimyno (angl. *inflammatory bowel disease questionnaire* (IBDQ)) bendrasis balas adalimumabą 80 / 40 mg ir 160 / 80 mg vartojusių pacientų grupėje, lyginant su placebo grupe, taip pat jis pagerėjo 26-ąją ir 56-ąją CD III tyrimo savaitę adalimumabą vartojusių grupėje, lyginant su placebo grupe.

Opinis kolitas

Atsitiktinių imčių dvigubai koduotų placebu kontroliuojamų tyrimų metu buvo vertinamas adalimumabo kartotinių dozių saugumas ir veiksmingumas suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu opiniu kolitu (balų skaičius pagal *Mayo* skalę 6–12 ir tarpinis endoskopijos balas 2–3).

UC-I tyrimo metu buvo atsitiktinai atrinkti 390 TNF-antagonistų nevartojusių pacientų, ir jiems buvo paskirta vartoti arba placebą (0-inę ir 2-ą savaitę) arba 160 mg adalimumabo 0-inę savaitę ir 80 mg 2-ą savaitę, arba 80 mg adalimumabo 0-inę savaitę ir 40 mg 2-ą savaitę. Po 2-os savaitės abiejų adalimumabą vartojusių grupių pacientams vaisto buvo paskirta po 40 mg kas antrą savaitę. Klinikinė

remisija (apibūdinama kaip balų skaičius pagal *Mayo* skalę < 2 ir nė vienas tarpinis balas nedidesnis už 1) buvo vertinama 8savaitę.

UC-II tyrimo metu 248 pacientams buvo paskirta 160 mg adalimumabo 0-inę savaitę, 80 mg – 2-ą savaitę ir 40 mg vėliau kas antrą savaitę, o 246 pacientams buvo paskirta vartoti placebą. Pagal klinikinius rezultatus buvo vertinama remisijos pradžia 8-ą savaitę ir remisijos palaikymas – 52-ą 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.

Visų UC-II tyrime dalyvavusių pacientų tyrimų rezultatai pateikiami 23 lentelėje.

23 lentelė. Atsakas, remisija ir gleivinės gijimas UC-II tyrimo metu (pacientų skaičius procentais)

	Placebas	**Adalimumabas 40 mg kas II-ą 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 % *
	(N = 140)	**(N = 150)**
8 ir 52-oji savaitė		
Ilgalaikis atsakas	12 %	24 %**
Ilgalaikė remisija	4 %	8 %*
Ilgalaikis gleivinės gijimas	11 %	19 %*

klinikinės remisijos balas pagal *May*o 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 [RBS (angl. *rectal bleeding subscore)*] sumažėjimas ≥ 1 arba absoliutus RBS lygus 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] tiems, kurie pradžioje vartojo kortikosteroidus

Iš tų pacientų, kuriems klinikinis atsakas nustatytas 8 savaitę, 47 % nustatytas klinikinis atsakas, 29 % – remisija, 41 % sugijusi gleivinė, ir 52 savaitę 20 % buvo ≥ 90 dienų remisijoje be steroidų.

Apie 40 % UC-II tyrime dalyvavusių pacientų ankstesnis gydymas navikų nekrozės faktorių (TNF) antagonistu infliksimabu buvo neveiksmingas. Adalimumabo veiksmingumas šiems pacientams buvo mažesnis, palyginti su pacientais, anksčiau nevartojusiais TNF-antagonistų. Iš tų pacientų, kuriems ankstesnis gydymas TNF-antagonistais buvo neveiksmingas, 52 savaitę 3 % pacientų buvo pasiekta remisija vartojant placebą ir 10 % pacientų buvo pasiekta remisija vartojant adalimumabo.

UC-I ir UC-II tyrimuose dalyvavusieji pacientai galėjo rinktis, ar pereiti į atvirą ilgalaikį tęstinį tyrimą (UC-III). Po 3 metų gydymo adalimumabu 75 % (301 / 402) ir toliau buvo klinikinėje remisijoje 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 gydomų adalimumabu grupėje palyginus su placebo grupe. Adalimumabo grupėje hospitalizacijos dėl visų priežasčių skaičius buvo 0,18 paciento metų palyginus su 0,26 paciento metų placebo grupėje ir atitinkamai hospitalizacijos dėl opinio kolito buvo 0,12 paciento metų palyginus su 0,22 paciento metų.

Gyvenimo kokybė

UC-II tyrime su adalimumabu pagerėjo uždegiminių žarnų ligų klausimyno (IBDQ) balas.

Uveitas

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas suaugusiems pacientams, sergantiems neinfekciniu viduriniu uveitu, užpakaliniu uveitu ir panuveitu, neįskaitant pacientų, kuriems yra izoliuotas priekinis uveitas, buvo vertinamas dviejų atsitiktinių imčių dvigubai koduotų placebu kontroliuojamų tyrimų (UV I ir II) metu. Pacientai gavo pradinę 80 mg placebo arba adalimumabo dozę ir vėliau kas antrą savaitę, pradedant nuo kitos savaitės po pradinės dozės, gavo po 40 mg. Kartu buvo leidžiama vartoti pastovias vieno nebiologinio imunosupresanto dozes.

UV I tyrimo metu buvo vertinama 217 pacientų, sergančių aktyviu uveitu nepaisant gydymo kortikosteroidais (per burną vartojamu prednizonu, 10–60 mg per parą). Visi pacientai tyrimo pradžioje gavo standartinę 2 savaičių 60 mg per parą prednizono dozę, o vėliau – privalomą dozės mažinimo grafiką, pagal kurį kortikosteroidų vartojimas visai nutraukiamas iki 15 savaitės.

UV II tyrimo metu buvo vertinami 226 pacientai, sergantys neaktyviu uveitu ir tyrimo pradžioje jiems nuolat reikėjo vartoti kortikosteroidus (per burną vartojamą prednizoną po 10–35 mg per parą) ligai kontroliuoti. Vėliau pacientai privalomai pagal grafiką mažino dozę ir iki 19 savaitės kortikosteroidų vartojimas buvo visai nutrauktas.

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

Pacientai, kurie baigė tyrimus UV I ir UV II, buvo tinkami įtraukimui į nekontroliuojamą, tęstinį, ilgalaikį tyrimą, kurio numatyta pradinė trukmė buvo 78 savaitės. Po 78 savaitės pacientams buvo leista tęsti tyrimui skirtą vaistinį preparatą, iki kol jie galėjo gauti adalimumabo.

Klinikinis atsakas

Abiejų tyrimų rezultatai parodė statistiškai reikšmingą gydymo nesėkmės rizikos sumažėjimą pacientams, gydomiems adalimumabu, palyginti su pacientais, gaunančiais placebą (žr. 24 lentelę). Abu tyrimai parodė ankstyvą ir ilgalaikį adalimumabo poveikį, palyginti su placebu, vertinant gydymo nesėkmės dažnį (žr. 2 pav.).

24 lentelė. Laikas iki gydymo nesėkmės tyrimų UV I ir UV II metu

Analizė gydymas	**N**	**Nesėkmė N (%)**	**Vidutinis laikas iki nesėkmės (mėnesiais)**	**ŠS[a]**	**PI 95 % ŠS[a]**	***p* reikšmė[b]**
Laikas iki gydymo nesėkmės 6 savaitę ar po 6 savaitės tyrimo UV I metu						
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

Analizė gydymas	N	Nesėkmė N (%)	Vidutinis laikas iki nesėkmės (mėnesiais)	ŠS[a]	PI 95 % ŠS[a]	*p* reikšmė[b]
Laikas iki gydymo nesėkmės 2 savaitę ar po 2 savaitės tyrimo UV II metu						
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

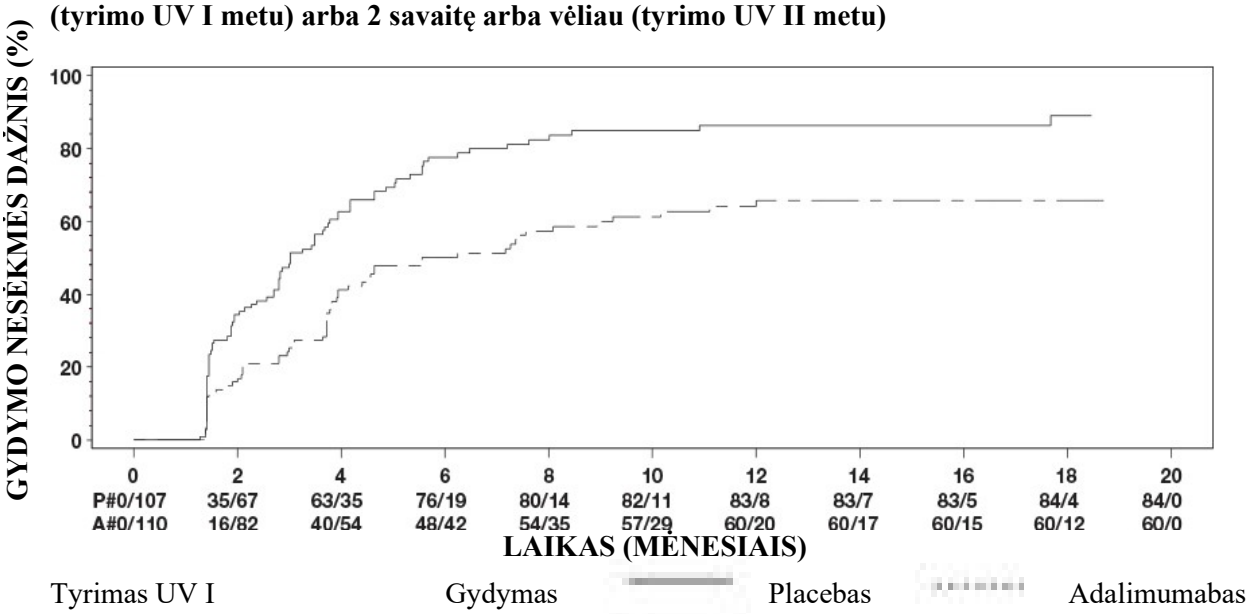
Gydymo nesėkmė 6 savaitę ar vėliau (tyrimo UV I metu) arba 2 savaitę ar vėliau (tyrimo UV II metu) buvo įskaičiuojama kaip įvykis. Pacientų nebedalyvavimas tyrime dėl priežasčių, kitų nei gydymo nesėkmė, buvo cenzūruojamas jų atsisakymo dalyvauti tyrime metu.

[a] Šansų santykis (ŠS), palyginus adalimumabą ir placebą, vertinant proporcingą šansų regresiją, kai veiksnys yra gydymas.

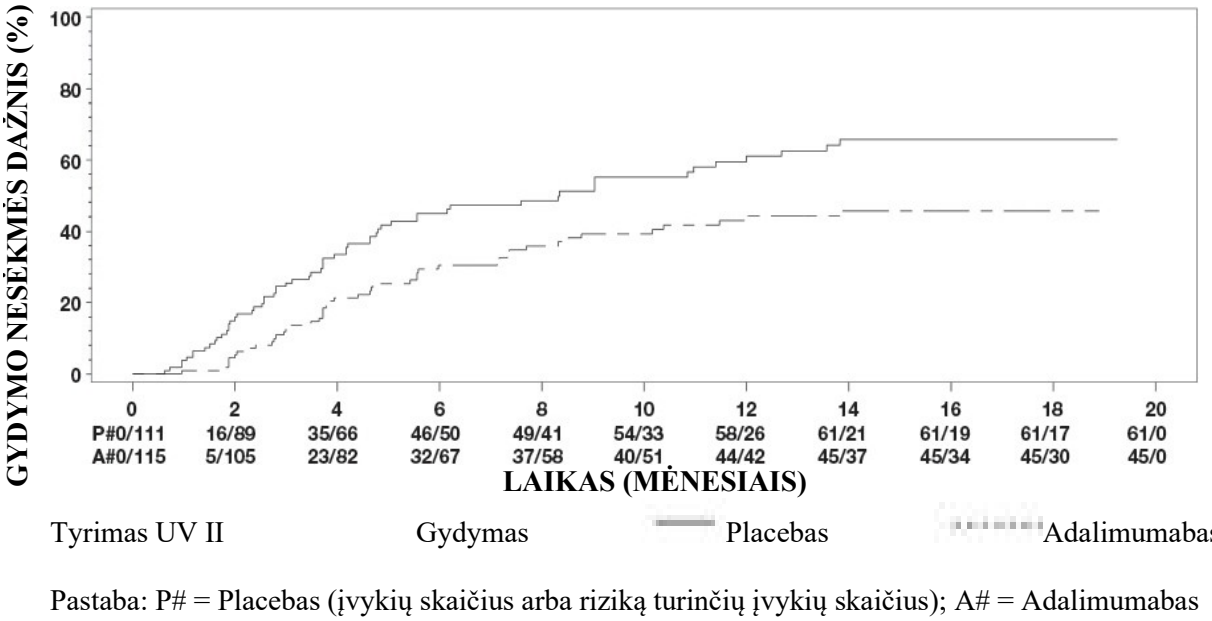
[b] Dvipusio p vertė iš *log rank* testo.

[c] NA = neapskaičiuojama. Mažiau nei pusei rizikos grupės asmenų nustatytas įvykis.

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



Tyrimas UV I Gydymas Placebas Adalimumabas



Tyrimas UV II Gydymas Placebas Adalimumabas

Pastaba: P# = Placebas (įvykių skaičius arba riziką turinčių įvykių skaičius); A# = Adalimumabas (įvykių skaičius arba riziką turinčių įvykių skaičius)

Tyrimo UV I metu statistiškai reikšmingi skirtumai adalimumabo naudai palyginus su placebu buvo pastebėti kiekvienam gydymo nesėkmės komponentui. Tyrimo UV II metu buvo pastebėti tik statistiškai reikšmingi regėjimo aštrumo skirtumai, tačiau kitų komponentų skaičiai buvo palankesni adalimumabui.

Buvo nuspręsta, kad iš 424 tiriamųjų, dalyvavusių ilgalaikiuose nekontroliuojamuose tyrimuose UV I ir UV II, 60 tiriamųjų netinka dalyvauti tyrime (pvz., dėl deviacijų arba dėl kataraktos operacijos ar vitrektomijos kaip antrinės diabetinės retinopatijos komplikacijos) ir jie nebuvo įtraukti į pagrindinę veiksmingumo analizę. Iš 364 likusių pacientų, 269 vertintini pacientai (74 %) pasiekė 78-ąją atvirojo gydymo adalimumabu savaitę. Remiantis stebėjimo duomenimis, 216 (80,3 %) pacientų, kartu vartojantiems ≤ 7,5 mg steroidų dozę per parą, bei 178 (66,2 %) steroidų nevartojantiems pacientams, ligos pasireiškimo nebuvo (nebuvo aktyvių uždegiminių pažeidimų, PK ląstelių laipsnis ≤ 0,5+, SD laipsnis ≤ 0,5+). 88,6 % akių 78 savaitę GKRA pagerėjo arba išliko toks pat (< 5 raidžių pablogėjimas). Duomenys gauti po 78 savaitės buvo panašūs į pateiktus rezultatus, tačiau po to laiko - įtrauktų tiriamųjų skaičius sumažėjo. Tarp pacientų, kurie pasitraukė iš tyrimo, 18 % dalyvavimą tyrime nutraukė dėl nepageidaujamo poveikio reiškinių, 8 % dėl nepakankamo atsako į gydymą adalimumabu.

Gyvenimo kokybė

Abiejuose klinikiniuose tyrimuose buvo vertinamos su regos funkcionavimu susijusios pasekmės, apie kurias pranešė pacientai, naudojant NEI VFQ-25. Adalimumabas skaitine verte buvo pranašesnis vertinant daugumą subskalių, kuriomis tyrimo UV I metu buvo nustatyti statistiškai reikšmingi bendro regėjimo, akių skausmo, artimojo regėjimo, psichikos sveikatos bei bendrojo įvertinimo vidurkio skirtumai, ir bendro regėjimo bei psichikos sveikatos vidurkio skirtumai tyrimo UV II metu. Su regėjimu susijęs poveikis nebuvo pranašesnis, taikant gydymą adalimumabu, palyginus su placebu, skaitinėmis vertėmis vertinant spalvinį regėjimą tyrimo UV I metu ir spalvinį regėjimą, periferinį ir artimąjį regėjimą – tyrimo UV II metu.

Imunogeniškumas

Skiriant gydymą adalimumabu gali susidaryti prieš adalimumabą veikiantys antikūnai.
Prieš adalimumabą veikiančių antikūnų susidarymas yra susijęs su klirenso padidėjimu ir adalimumabo efektyvumo sumažėjimu. Akivaizdžios koreliacijos tarp antiadalimumabo antikūnų buvimo ir nepageidaujamo poveikio pasireiškimo nėra.

Vaikų populiacija

Jaunatvinis idiopatinis artritas (JIA)

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas (JIpA)

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas vaikams, sergantiems aktyviu poliartritu ar jaunatviniu idiopatiniu poliartritu, kuriam būdinga įvairių tipų JIA pradžia (dažniausiai būna poliartritas su teigiamu arba neigiamu reumatoidiniu faktoriumi arba 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 klinikinio tyrimo metu, kuriame dalyvavo 171 vaikas (4–17 metų), sergantis jaunatviniu idiopatiniu poliartritu. Atvirojoje įvadinėje fazėje pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes: gydomus MTX (metotreksatu) ir negydomus metotreksatu. Į metotreksatu negydomų grupę patekę pacientai buvo visai negydyti metotreksatu arba gydymas metotreksatu buvo nutrauktas bent dvi savaites prieš paskiriant tiriamąjį vaistą. NVNU ir (arba) prednizono (≤ 0,2 mg/kg per parą ar daugiausiai 10 mg per parą) dozės nebuvo keistos. Atvirosios įvadinės fazės metu visi pacientai gavo nuo 24 mg/m^2 iki 40 mg (maksimaliai) adalimumabo kas antrą savaitę 16 savaičių. Pacientų

susiskirstymas pagal amžių ir minimalios, vidutinės ar maksimalios dozės gavimą atvirosios įvadinės fazės metu pateiktas 25 lentelėje.

25 lentelė. Pacientų pasiskirstymas pagal amžių ir atvirojoje įvadinėje tyrimo fazėje gautą adalimumabo dozę

Amžius	Pacientų skaičius tyrimo pradžioje n (%)	Minimali, vidutinė ir maksimali dozės
Nuo 4 iki 7 metų	31 (18,1)	10, 20 ir 25 mg
Nuo 8 iki 12 metų	71 (41,5)	20, 25 ir 40 mg
Nuo 13 iki 17 metų	69 (40,4)	25, 40 ir 40 mg

Pacientai, kuriems buvo *Pediatric ACR 30* atsakas 16-ąją tyrimo savaitę, buvo tinkami suskirstyti atsitiktine tvarka į dvigubai koduoto tyrimo fazę ir gavo arba adalimumabo 24 mg/m^2 (maksimali dozė 40 mg), arba placebą kas antrą savaitę dar 32 savaites arba iki tol, kol liga paūmėjo. Ligos paūmėjimas buvo apibrėžiamas kaip ≥ 30% pablogėjimas nuo pradinio lygio ≥ 3 iš 6 *Pediatric ACR* pagrindinių kriterijų, ≥ 2 aktyvūs sąnariai ir jei > 30 % pagerėjo ne daugiau nei 1 iš 6 kriterijų. Po 32 savaičių, arba ligai paūmėjus, pacientai galėjo būti įtraukti į atvirą tyrimo pratęsimo fazę.

26 lentelė. Pediatrinio ACR 30 atsakas JIA tyrime

Grupė	**MTX**		**Be MTX**	
Fazė				
Atviroji įvadinė fazė 16-oji savaitė				
Ped ACR 30 atsakas (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Efektyvumo duomenys				
Dvigubai koduotas, 32 savaitės	Adalimumabas / MTX (N = 38)	Placebas / MTX (N = 37)	Adalimumabas (N = 30)	Placebas (N = 28)
Liga paūmėjo 32-osios savaitės pabaigoje[a] (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37)[b]	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28)[c]
Vidutinis laikas iki ligos paūmėjimo	> 32 savaitės	20 savaičių	> 32 savaitės	14 savaičių

[a] Ped ACR 30/50/70 atsakas 48-ąją savaitę reikšmingai didesnis nei placebo grupės pacientams
[b] p = 0,015
[c] p = 0,031

Tarp tų, kuriems atsakas pasireiškė 16-ąją savaitę (n = 144), *Pediatric ACR* 30/50/70/90 atsakas išliko iki šešių metų atvirojo gydymo fazėje tiems, kurie tyrime buvo gydomi adalimumabu. 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 ir ilgiau.

Bendrasis atsakas buvo žymiai geresnis ir rečiau atsirado antikūnų adalimumabo ir MTX deriniu gydytiems pacientams, lyginant su gydytais vien adalimumabu. Turint omenyje šiuos rezultatus, rekomenduojama gydymą Hefiya derinti su metotreksatu arba gydyti vien Hefiya, jei gydymas metotreksatu 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 amžiaus ir vyresni, sveriantys < 15 kg), sergantys

vidutiniu ir sunkiu aktyviu JIA poliartritu. Pacientai buvo gydyti ne trumpiau nei 24 savaites, skiriant 24 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto (KPP) vienkartines 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, PedACR30 atsakas atitinkamai buvo 93,5 % ir 90,0 %. Pacientų su PedACR50/70/90 santykis dvyliktą ir dvidešimt ketvirtą savaitę atitinkamai buvo 90,3 %/61,3 %/38,7 % ir 83,3 %/73,3 %/36,7 %. Iš tų pacientų, kuriems pasiektas atsakas (Pediatrinis ACR 30) 24 savaitę (n=27 iš 30 pacientų), Pediatrinis ACR30 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, dvigubo kodavimo tyrime, kuriame dalyvavo 46 vaikai (nuo 6 iki 17 metų amžiaus), sergantys vidutinio sunkumo su entezitu susijusiu artritu. Pacientai atstitiktiniu būdu 12 savaičių kas antrą savaitę gavo adalimumabą, skiriant jo 24 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto iki maksimalios 40 mg dozės, arba placebą. Po dvigubo kodavimo laikotarpio sekė atviras tyrimo laikotarpis, kurio metu pacientams buvo skiriama adalimumabo po 24 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto iki maksimalios 40 mg dozės kas antrą savaitę, sušvirkščiant po oda, iki papildomų 192 savaičių. Pagrindinis vertinimo kriterijus buvo procentinis pokytis nuo pagrindinio vertinimo 12 savaitę, nustatant, kiek aktyvių sąnarių buvo pažeista artrito (sąnariai patinę ne dėl deformacijos arba sąnariai, netekę judrumo, kartu su skausmu ir (arba) padidėjusiu jautrumu). Adalimumabą vartojusiems pacientams pagrindinio vertinimo kriterijaus procentinio sumažėjimo vidurkis buvo –62,6 % (procentinio pokyčio mediana –88,9 %), lyginant su placebą vartojusiais pacientais, kurių pagrindinio vertinimo kriterijaus procentinio sumažėjimo vidurkis buvo –11,6 % (procentinio pokyčio mediana –50,0 %). Aktyvių artrito pažeistų sąnarių skaičiaus sumažėjimas išliko per atvirąjį tyrimo laikotarpį iki 156-osios tyrimo savaitės 26 iš 31 (84 %) adalimumabą vartojusių pacientų, kurie liko dalyvauti tyrime. Nors duomenys nebuvo statistiškai reikšmingi, daugumai pacientų buvo pastebėtas klinikinis antrinių vertinimo kriterijų, tokių, kaip entezito pažeistų sričių, jautrių sąnarių skaičiaus, patinusių sąnarių skaičiaus, Pediatrinio ACR 50 atsako ir Pediatrinio 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 įvertinimą (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) ≥ 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 adalimumabą po 0,8 mg/kg kūno svorio 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 atsakas (pvz., PPSI 75) nustatytas didesniam skaičiui atsitiktinai parinktų pacientų, vartojusių adalimumabo 0,8 mg/kg, negu atsitiktinai parinktų 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	Adalimumabas 0,8 mg/kg 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, adalimumabas 0,8 mg/kg, lyginant su MTX [c] p=0,083, adalimumabas 0,8 mg/kg, lyginant su MTX		

Pacientams, kuriems nustatytas PPSI 75 ir PGA įvertinimas „švaru arba minimalus pakenkimas“, buvo nutrauktas gydymas iki 36 savaičių ir jie buvo stebimi, ar liga tebėra kontroliuojama (t. y. ar PGA nepablogėjo bent 2 balais). Po to 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 arba minimalus pakenkimas“ nustatytas 52,6 % (10 iš 19 tiriamųjų).

Atvirajame tyrimo etape rodikliai PPSI 75 ir PGA „švaru arba 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 persikryžiavimu suaugusiesiems ir vaikams, skiriant vaistinio preparato panašiomis dozėmis ar dažniau (žr. 5.2 skyrių).

Krono liga vaikams

Adalimumabas buvo vertintas daugiacentriniame, randomizuotame, 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, sergantys 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) imunomoduliatorius). Tiriamieji taip pat anksčiau galėjo nereaguoti į infliksimabą arba jo netoleruoti.

Visi dalyvaujantys tyrime gavo atvirą įsotinamąją terapiją 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 arba 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 PKLAI (PCDAI) balu ≤ 10.

Klinikinės remisijos ir klinikinio atsako (kai PKLAI sumažėjimas mažiausiai 15 balų, lyginant su pradiniu) rezultatai pateikti 29 lentelėje. Gydymo kortikosteroidais arba imunomoduliatoriais 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 imunomoduliatoriais 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 imunomoduliatoriais nutraukimas[2]	**N=60**	**N=57**	
52 savaitė	30,0 %	29,8 %	0,983
Fistulės remisija[3]	**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 gali būti nutraukiamas ne anksčiau nei 26 savaitę tyrėjo nuožiūra, 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 klinikiniu 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 vaikams tyrime, toliau tęsė dalyvavimą atvirame ilgalaikiame tęstiniame tyrime. Po 5 gydymo adalimumabu metų 74,0 % (37 iš 50) tyrime likusių 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 klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavo 93 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 antagonistais 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 adalimumabo įsotinamąja 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) 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, placebu 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 adalimumabo įsotinamąja 2,4 mg/kg doze (ne daugiau kaip 160 mg) 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*), apibrėžiamas kaip PMS sumažėjimas ≥ 2 balais ir ≥ 30 % nuo pradinės vertės), buvo vienodai atsitiktine tvarka paskirstyti dvigubai koduotam palaikomajam gydymui adalimumabo 0,6 mg/kg (ne didesne kaip 40 mg) 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 placebą, 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-ą 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 40 mg) ir po to toliau atitinkamą palaikomąją dozę.

Veiksmingumo rezultatai

Tyrimo pirminės 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 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-ą savaitę

	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	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)
[a] Adalimumabas 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) 0-ę savaitę, placebas 1-ą savaitę ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) 2-ą savaitę [b] Adalimumabas 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) 0-ę savaitę ir 1-ą savaitę ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) 2-ą savaitę [c] Neįskaičiuojant atviros adalimumabo įsotinamosios 2,4 mg/kg dozės (ne daugiau kaip 160 mg) 0-ę savaitę ir 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) kiekvieną savaitę palaikomosiomis dozėmis (32 lentelė).

32 lentelė. Veiksmingumo rezultatai 52-ą savaitę

	Adalimumabas[a] Ne daugiau 40 mg kas antrą savaitę N=31	**Adalimumabas[b] Ne daugiau 40 mg kas 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] Adalimumabas 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg) kas antrą savaitę [b] Adalimumabas 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg) kiekvieną savaitę [c] Pacientams, kurie pradžioje kartu 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*) (apibrėžiama kaip PUCAI sumažėjimas ≥ 20 balų nuo pradinės vertės) ir klinikinę remisiją pagal PUCAI (apibrėžiamą 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 / 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 40 mg kas antrą savaitę N=31	**Adalimumabas[e] Ne daugiau 40 mg kas 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] Adalimumabas 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) 0-ę savaitę, placebas 1-ą savaitę ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) 2-ą savaitę
[b] Adalimumabas 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) 0-ę savaitę ir 1-ą savaitę ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) 2-ą savaitę
[c] Neįskaičiuojant atviros adalimumabo įsotinamosios 2,4 mg/kg dozės (ne daugiau kaip 160 mg) 0-ę savaitę ir 1-ą savaitę ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) 2-ą savaitę
[d] Adalimumabas 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg) kas antrą savaitę
[e] Adalimumabas 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg) 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-a pastaba. Pacientai, kuriems trūko duomenų 8-ą savaitę, buvo laikomi neatitinkančiais vertinamųjų baigčių.
3-ia 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 palaikomuoju 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 slaugytojo 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

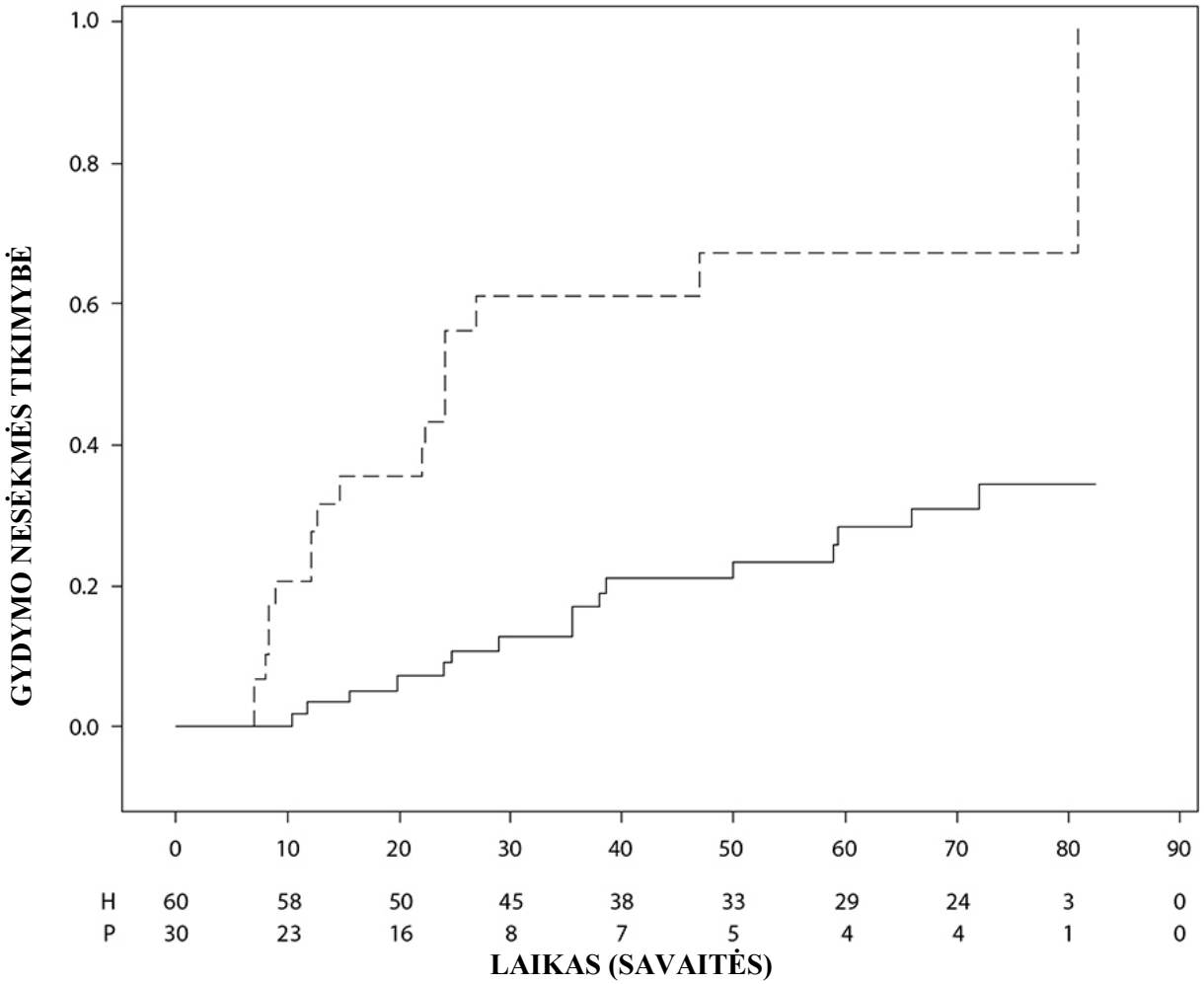
Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas atsitiktinių imčių dvigubai koduoto kontroliuojamo tyrimo su 90-čia vaikų nuo 2 iki < 18 metų, kurie sirgo su aktyviu jaunatviniu idiopatiniu artritu susijusiu neinfekciniu priekiniu uveitu ir kuriems bent 12 savaičių trukmės gydymas metotreksatu buvo neveiksmingas, metu. Pacientai gavo placebą 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 akių ligų išsivystymu arba kartu esančių akių ligų pablogėjimas, neleistinų vaistinių preparatų vartojimas kartu ir ilgalaikis gydymo nutraukimas.

Klinikinis atsakas

Adalimumabas, lyginant su placebu, reikšmingai pailgino laiką iki gydymo nesėkmės (žr. pav. 3, p < 0,0001 iš *log rank* testo). Laiko mediana iki gydymo nesėkmės buvo 24,1 savaitės tiriamiesiems, gydytiems placebu, o 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 placebu, 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 = placebas (riziką turinčių reiškinių skaičius); H = adalimumabas (riziką turinčių reiškinių skaičius).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija ir pasiskirstymas

Sušvirkštos į poodį vienkartinės 40 mg adalimumabo dozės absorbcija ir pasiskirstymas vyksta lėtai. Didžiausia koncentracija serume susidaro praėjus maždaug 5 dienoms po vaisto vartojimo. Absoliutaus adalimumabo biologinio įsisavinimo vidurkis, nustatytas per 3 vienkartinės poodinės 40 mg dozės tyrimus, buvo 64 %. Po vienkartinės intraveninės 0,25–10 mg/kg dozės koncentracija buvo proporcinga dozei. Po 0,5 mg/kg (apie 40 mg) dozės klirensas buvo 11–15 ml/val, pasiskirstymo tūris (Vss) – 5 - 6 litrai ir vidutinis galutinės eliminacijos fazės pusperiodis – apytikriai 2 savaitės. Keliems reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams adalimumabo koncentracija sinoviniame skystyje sudarė 31–96 % koncentracijos serume.

Kai reumatoidiniu artritu (RA) sergantiems pacientams 40 mg adalimumabo buvo švirkščiama į poodį 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 mažiausias lygis serume (esant pusiausvyrinei apykaitai) didėjo apytikriai proporcingai dozei po 20 mg, 40 mg ir 80 mg dozių, vartojamų kas antrą savaitę ir kas savaitę į poodį.

4–17 metų pacientams, sergantiems juveniliniu idiopatiniu poliartritu (JIA), skiriant preparato po 24 mg/m^2 (maksimali dozė 40 mg) po oda kas antrą savaitę, vidutinė pusiausvyrinė mažiausia adalimumabo koncentracija serume (tirta nuo 20 iki 48 savaitės) buvo 5,6 ± 5,6 µg/ml (102 % CV),

kai kartu su adalimumabu metotreksato nevartota, ir 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7 % CV), kai kartu vartota metotreksato.

JIpA sergančių 2 – < 4 metų amžiaus arba 4 metų ir vyresnių vaikų, sveriančių < 15 kg, kurie gydyti adalimumabu, skiriant 24 mg/m^2, vidutinė mažiausia adalimumabo koncentracija serume esant pusiausvyrinei apykaitai, skiriant adalimumabą be metotreksato, buvo 6,0 ± 6,1 µg/ml (101 % CV) ir 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2 % CV) kartu vartojant metotreksatą.

6–17 metų pacientams, sergantiems su entezitu susijusiu artritu, skiriant preparato po 24 mg/m^2 (maksimali dozė 40 mg) po oda kas antrą savaitę, vidutinė mažiausia (tirta 24 savaitę) adalimumabo koncentracija serume esant pusiausvyrinei apykaitai, buvo 8,8 ± 6,6 µg/ml, kai adalimumabo vartota be metotreksato, ir 11,8 ± 4,3 µg/ml, kai kartu vartota metotreksato.

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

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

Suaugusiems ašiniu spondiloartritu be radiologinių požymių sergantiems pacientams kas antrą savaitę po oda vartojant po 40 mg adalimumabo, vidutinė (±SD) mažiausia pusiausvyrinė adalimumabo koncentracija 68-ąją savaitę buvo 8,0 ± 4,6 µg/ml.

Suaugusiems pacientams, sergantiems supūliavusiu hidradenitu, po 160 mg adalimumabo dozės 0-nę savaitę ir 80 mg 2-ąją savaitę, 2-ąją ir 4-ąją savaitę pasiekiama mažiausia adalimumabo koncentracija serume būna maždaug 7–8 µg/ml. Gydomiems 40 mg adalimumabo doze kas savaitę, 12–36 savaitę vidutinė mažiausia pusiausvyrinė koncentracija siekė maždaug 8–10 µg/ml.

Adalimumabo ekspozicija paauglių, kuriems yra supūliavęs hidradenitas, organizme buvo prognozuota naudojant populiacijos farmakokinetinį modeliavimą ir imitavimą, remiantis farmakokinetikos rodmenų persikryžiavimu vaikams, sergantiems kitomis ligomis (vaikų psoriaze, jaunatviniu idiopatiniu artritu, Krono liga ir su entezitu susijusiu artritu). Rekomenduojamas vaistinio preparato dozavimas 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 reakcija į gydymą yra nepakankama, gali būti naudinga vartoti suaugusiesiems rekomenduojamą 40 mg dozę kas savaitę.

Krono liga sergantiems pacientams pradiniu periodu, po įsotinamosios 80 mg adalimumabo dozės 0-inę savaitę ir 40 mg adalimumabo dozės 2-ąją savaitę, mažiausia adalimumabo koncentracija serume būna maždaug 5,5 µg/ml. Pradiniu periodu, 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 pusiausvyrinė mažiausia koncentracija buvo maždaug 7 µg/ml.

Vaikams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkia Krono liga (KL), atvira įsotinamoji adalimumabo dozė buvo 160 / 80 mg arba 80 / 40 mg 0-inę ir 2-ąją savaitę, priklausomai nuo kūno masės, kai riba yra 40 kg. 4-ąją savaitę pacientai buvo atsitiktine tvarka 1:1 suskirstyti į gydymo grupes – standartinės dozės (40 / 20 mg kas antrą savaitę) arba mažos dozės (20 / 10 mg kas antrą savaitę), priklausomai nuo kūno masės. Vidutinė (± SD) adalimumabo koncentracija serume 4-ąją savaitę buvo 15,7 ± 6,6 µg/ml pacientams ≥ 40 kg (160 / 80 mg) ir 10,6 ± 6,1 µg/ml pacientams < 40 kg (80 / 40 mg).

Pacientai, kurie tęsė atsitiktinės atrankos būdu parinktą gydymą, vidutinė (± SD) adalimumabo koncentracija 52 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 buvo padidinta nuo kas antros savaitės iki

kiekvienos savaitės, vidutinė (± SD) adalimumabo koncentracija serume 52-ąją savaitę buvo 15,3 ± 11,4 μg/ml (40 / 20 mg, kas savaitę) ir 6,7 ± 3,5 μg/ml (20 / 10 mg, kas savaitę).

Opiniu kolitu sergantiems pacientams įsotinamoji dozė yra 160 mg adalimumabo 0-inę savaitę, vėliau 2-ą savaitę skiriant 80 mg adalimumabo. Tokiu būdu pradiniu gydymo laikotarpiu adalimumabo koncentracija kraujo serume būna apie 12 μg/ml. Opiniu kolitu sergantiems pacientams, gavusiems palaikomąją 40 mg adalimumabo dozę kas antrą savaitę, vidutinė pusiausvyrinė koncentracija siekė apie 8 μg/ml.

Po poodinės kūno svoriu pagrįstos 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg) dozės injekcijos kas antrą savaitę opiniu kolitu sergantiems vaikams vidutinė pusiausvyrinė mažiausia adalimumabo koncentracija serume buvo 5,01±3,28 μg/ml 52-ą savaitę. Pacientų, kurie vartojo 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg) kiekvieną savaitę, vidutinė (±SN) pusiausvyrinė mažiausia adalimumabo koncentracija serume buvo 15,7±5,60 μg/ml 52-ą savaitę.

Uveitu sergantiems suaugusiems pacientams įsotinamoji dozė yra 80 mg adalimumabo 0-inę savaitę, vėliau pradedant 1-ąja savaite kas antrą savaitę skiriant 40 mg adalimumabo buvo pasiekta maždaug 8–10 μg/ml vidutinė pusiausvyrinė koncentracija.

Adalimumabo ekspozicija uveitu sergančių vaikų organizme buvo prognozuota, naudojant populiacijos farmakokinetinį modeliavimą ir imitavimą, remiantis kryžminiais farmakokinetikos rodmenimis vaikams, sergantiems kitomis ligomis (vaikų psoriaze, jaunatviniu idiopatiniu artritu, Krono liga ir su entezitu susijusiu artritu). Klinikinių įsotinamosios dozės < 6 metų vaikams ekspozicijos duomenų nėra. Prognozuojama ekspozicija rodo, kad neskiriant metotreksato dėl įsotinamosios dozės, pradžioje gali padidėti sisteminė ekspozicija.

Populiacijos farmakokinetikos ir farmakokinetikos / farmakodinamikos modeliavimas ir imitavimas numatė panašią adalimumabo ekspoziciją ir veiksmingumą pacientams, vartojantiems 80 mg kas antrą savaitę, ir tiems, kurie vartojo po 40 mg kas savaitę (įskaitant pacientus, sergančius RA, supūliavusiu hidradenitu, OK, KL ar 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 idiopatiniu artritu (jaunatviniu idiopatiniu poliartritu ir su entezitu susijusiu artritu) sergantys pacientai, duomenimis buvo nustatytas ekspozicijos ir atsako santykis tarp preparato koncentracijos kraujo plazmoje ir PedACR 50 atsako. Adalimumabo koncentracija kraujo plazmoje, kuri sukelia pusę didžiausios PedACR 50 atsako tikimybės (EC50), buvo 3 μg/ml (95 % pasikliautinasis intervalas: 1–6 μg/ml).

Ekspozicijos-atsako santykis tarp adalimumabo koncentracijos ir veiksmingumo vaikų, sergančių sunkia lėtine plokšteline psoriaze, organizme buvo nustatytas 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, kartu su panašiu EC50, kuris buvo maždaug 4,5 μg/ml (95 % pasikliaujamasis intervalas: atitinkamai 0,4–47,6 ir 1,9–10,5).

Eliminacija

Populiacinės 1 300 RA sergančių pacientų farmakokinetikos tyrimai parodė, kad, didėjant kūno svoriui, adalimumabo klirensas turi tendenciją didėti. Atsižvelgus į kūno svorio skirtumus, paaiškėjo, kad lytis ir amžius turėjo mažai įtakos adalimumabo klirensui. Laisvojo adalimumabo (nesusijungusio su antiadalimumabo antikūnais, AAA) koncentracija serume buvo mažesnė pacientams, kuriems nustatyta AAA.

Kepenų arba inkstų funkcijos sutrikimas

Nėra atliktų adalimumabo tyrimų pacientams, kuriems yra sutrikusi kepenų arba inkstų veikla.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

Toksiškumo embriono-vaisiaus vystymuisi / perinataliniam vystymuisi tyrimai buvo atlikti su cynomolgus beždžionėmis, kurioms duota 0 mg/kg, 30 mg/kg ir 100 mg/kg (9–17 beždžionių grupėje) ir nebuvo nustatyta, kad adalimumabas darytų žalingą poveikį vaisiui. Nei kancerogeniškumo tyrimai, nei standartiniai vaisingumo ir ponatalinio toksiškumo įvertinimo tyrimai su adalimumabu neatlikti, nes nebuvo tinkamų modelių antikūnams, kuriems būdingas ribotas kryžminis reaktyvumas su graužikų TNF ir neutralizuojančių antikūnų pas graužikus atsiradimas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Adipo rūgštis
Citrinų rūgštis monohidratas
Natrio chloridas
Manitolis (E 421)
Polisorbatas 80 (E 433)
Vandenilio chlorido rūgštis (pH koregavimui) (E 507)
Natrio hidroksidas (pH koregavimui) (E 524)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

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

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių

6.4 Specialios laikymo sąlygos

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

Vienas Hefiya užpildytas švirkštas ar užpildytas švirkštiklis gali būti laikomas ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje ne daugiau kaip 21 dieną. Užpildytas švirkštas ar užpildytas švirkštiklis turi būti apsaugotas nuo šviesos ir turi būti sunaikintas, jei bus nepanaudotas per 21 dieną.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Hefiya 20 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

0,4 ml tirpalo vienkartiniame skaidriame I tipo stiklo švirkšte su guminiu kamščiu (iš brombutilo gumos) ir nerūdijančiojo plieno 29 dydžio adata su automatiniu adatos apsauginiu gaubtu, pirštų atrama, guminiu adatos dangteliu (iš termoplastinio elastomero) ir plastmasiniu stūmokliu.

Pakuotėje yra 2 užpildyti švirkštai lizdinėje plokštelėje.

Hefiya 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

0,8 ml tirpalo vienkartiniame skaidriame I tipo stiklo švirkšte su guminiu kamščiu (iš brombutilo gumos) ir nerūdijančiojo plieno 29 dydžio adata su automatiniu adatos apsauginiu gaubtu, pirštų atrama, guminiu adatos dangteliu (iš termoplastinio elastomero) ir plastmasiniu stūmokliu.

Pakuotėje yra 1 arba 2 užpildyti švirkštai lizdinėje plokštelėje.
Sudėtinėje pakuotėje kurioje yra 6 (3 pakuotės po 2) užpildyti švirkštai lizdinėje plokštelėje.

Hefiya 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

0,8 ml tirpalo vienkartiniame užpildytame švirkšte, kuris sumontuotas trikampio formos švirkštiklyje su permatomu langeliu ir etikete. Švirkštiklio viduje esantis švirkštas yra pagamintas iš I tipo stiklo su nerūdijančiojo plieno 29 dydžio adata, vidiniu guminiu adatos dangteliu (iš termoplastinio elastomero) ir guminiu kamščiu (iš brombutilo gumos).

Pakuotėje yra 1 arba 2 užpildyti švirkštikliai
Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 6 (3 pakuotės po 2) užpildyti švirkštikliai

Gali būti tiekiamos ne visų tipų ir dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Išsamią naudojimo instrukciją žr. pakuotės lapelio 7 skyriuje „Naudojimo instrukcijos“.

7. REGISTRUOTOJAS

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

Hefiya 20 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

EU/1/18/1287/007

Hefiya 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

EU/1/18/1287/001
EU/1/18/1287/002
EU/1/18/1287/003

Hefiya 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

EU/1/18/1287/004
EU/1/18/1287/005
EU/1/18/1287/006

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2018 m. liepos 26 d
Paskutinio perregistravimo data 2023 m. vasario 6 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

Hefiya 20 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Hefiya 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Hefiya 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

Hefiya 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Hefiya 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Hefiya 20 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Viename 0,2 ml vienkartinės dozės užpildytame švirkšte yra 20 mg adalimumabo (*adalimumabum*).

Hefiya 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Viename 0,4 ml vienkartinės dozės užpildytame švirkšte yra 40 mg adalimumabo (*adalimumabum*).

Hefiya 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

Viename 0,4 ml vienkartinės dozės užpildytame švirkštiklyje yra 40 mg adalimumabo (*adalimumabum*).

Hefiya 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Viename 0,8 ml vienkartinės dozės užpildytame švirkšte yra 80 mg adalimumabo (*adalimumabum*).

Hefiya 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

Viename 0,8 ml vienkartinės dozės užpildytame švirkštiklyje yra 80 mg adalimumabo (*adalimumabum*).

Adalimumabas – tai rekombinantinis žmogaus monokloninis antikūnas, kurį gamina kinietiškojo žiurkėno kiaušidžių ląstelės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija) užpildytame švirkšte
Injekcinis tirpalas (injekcija) užpildytame švirkštiklyje (SensoReady)

Skaidrus arba nežymiai drumstas bespalvis arba nežymiai gelsvas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Reumatoidinis artritas

Hefiya, vartojant kartu su metotreksatu, skiriamas:

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

Hefiya gali būti skiriamas monoterapijai tada, kai metotreksatas netoleruojamas arba kai **toliau** gydyti metotreksatu netinkama.

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

Jaunatvinis idiopatinis artritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas

Hefiya, kartu su metotreksatu skiriamas pacientams nuo 2 metų amžiaus, sergantiems aktyviu jaunatviniu idiopatiniu poliartritu, kai vieno ar daugiau ligą modifikuojančių vaistinių preparatų nuo reumato (LMARV) poveikis yra nepakankamas. Hefiya monoterapijai gali būti skiriamas, kai metotreksatas netoleruojamas arba kai toliau gydyti metotreksatu negalima (informaciją apie monoterapijos efektyvumą žr. 5.1 skyriuje). Adalimumabo vartojimas jaunesniems kaip 2 metų pacientams nėra ištirtas.

Su entezitu susijęs artritas

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

Ašinis spondiloartritas

Ankilozuojantis spondilitas (AS)

Hefiya vartojamas suaugusiųjų sunkaus aktyvaus ankilozuojančio spondilito gydymui tada, kai atsakas į įprastinį gydymą yra nepakankamas.

Ašinis spondiloartritas be radiologinių AS požymių

Hefiya skirtas gydyti suaugusius pacientus, sergančius sunkiu ašiniu spondiloartritu be radiologinių AS požymių, bet turinčius objektyvių uždegimo požymių, remiantis padidėjusia CRB koncentracija ir / ar MRT duomenimis, kuriems stebimas nepakankamas atsakas į gydymą nesteroidiniais vaistiniais preparatais nuo uždegimo (NVNU) ar kurie netoleruoja šių vaistinių preparatų.

Psoriazinis artritas

Hefiya vartojamas suaugusiųjų aktyvaus ir progresuojančio psoriazinio artrito gydymui tada, kai atsakas į prieš tai taikytą ligą modifikuojantį antireumatinį gydymą yra nepakankamas.

Nustatyta, kad adalimumabas lėtina rentgenu nustatomą periferinių sąnarių pažeidimo progresavimą pacientams, kurie serga daug sąnarių simetriškai pažeidžiančia ligos forma (žr. 5.1 skyrių), ir gerina jų fizinę funkciją.

Psoriazė

Hefiya vartojamas suaugusiųjų vidutinio sunkumo ar sunkios lėtinės plokštelinės psoriazės gydymui tada, kai reikalingas sisteminis gydymas.

Plokštelinė psoriazė vaikams

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

Supūliavęs hidradenitas

Hefiya vartojamas aktyviam vidutinio sunkumo ir sunkiam supūliavusiam hidradenitui (pūlingam prakaito liaukų uždegimui) gydyti suaugusiesiems ir 12 metų amžiaus arba vyresniems paaugliams, kuriems nebuvo tinkamo atsako į įprastą sisteminį supūliavusio hidradenito gydymą (žr. 5.1 ir 5.2 skyrių).

Krono liga

Hefiya vartojamas vidutinio sunkumo ar sunkios, aktyvios Krono ligos gydymui suaugusiems pacientams tada, kai negauta atsako į pilną ir adekvatų gydymo kortikosteroidais ir (ar) imunosupresantais kursą, ar kai suaugęs pacientas netoleravo tokio gydymo ar buvo kontraindikacijų tokiam gydymui.

Krono liga vaikams

Hefiya 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, ir (arba) imunomoduliatoriais, arba kurie netoleravo tokio gydymo arba tokiam gydymui buvo kontraindikacijų.

Opinis kolitas

Hefiya yra skirtas vidutinio ar sunkaus aktyvaus opinio kolito gydymui suaugusiems pacientams, kuriems atsakas į įprastą gydymą, įskaitant gydymą kortikosteroidais ir 6-merkaptopurinu (6-MP) arba azatioprinu (AZA), buvo nepakankamas, arba kurie tokių vaistų netoleruoja ar kuriems yra kontraindikacijų tokiam gydymui.

Vaikų opinis kolitas

Hefiya yra 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

Hefiya yra skirtas neinfekciniam viduriniam ir užpakaliniam uveitui bei panuveitui gydyti suaugusiems pacientams, kuriems nebuvo tinkamo atsako į gydymą kortikosteroidais, pacientams, kuriems yra reikalingas tausojantis kortikosteroidų gydymas, ar kuriems gydymas kortikosteroidais netinka.

Vaikų uveitas

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

Pacientai, išmokyti tinkamai leisti Hefiya, gali patys tai daryti, jei gydytojas nuspręs, kad tai įmanoma, ir patys prireikus kreipsis dėl medicininės apžiūros.

Gydymo Hefiya metu kartu turi būti skiriami vaistiniai preparatai (pvz., kortikosteroidai ir (ar) imunomoduliatoriai) optimaliomis dozėmis.

Dozavimas

Reumatoidinis artritas

Reumatoidiniu artritu sergantiems suaugusiesiems rekomenduojama 40 mg Hefiya dozė. Ši dozė švirkščiama į poodį kas antrą savaitę. Gydantis Hefiya, reikia toliau vartoti metotreksatą.

Gydantis Hefiya, galima toliau vartoti gliukokortikoidus, salicilatus, nesteroidinius vaistus nuo uždegimo ar analgetikus. Apie derinimą su kitais, išskyrus metotreksatą, ligą modifikuojančiais antireumatiniais vaistiniais preparatais žr. 4.4 ir 5.1 skyrius.

Jei pacientams, vaistinio preparato vartojantiems monoterapijai, sumažėja gydymo Hefiya po 40 mg kas antrą savaitę efektyvumas, gali būti naudinga padidinti dozę – po 40 mg adalimumabo leisti kas savaitę arba po 80 mg kas antrą savaitę.

Pagal turimus duomenis, klinikinis atsakas paprastai gaunamas per 12 gydymo savaičių. Jei per šį laikotarpį atsakas negaunamas, reikia iš naujo spręsti dėl gydymo tęsimo.

Hefiya gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokios farmacinės formos, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Vartojimo nutraukimas

Gali prireikti nutraukti vaisto vartojimą, pavyzdžiui prieš operaciją ar susirgus sunkia infekcine liga.

Pagal turimus duomenis, adalimumabą vėl pradėjus vartoti po 70 dienų ar 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 Hefiya dozė pacientams, sergantiesiems ankilozuojančiu spondilitu, ašiniu spondiloartritu be radiologinių AS požymių ir sergantiems psoriaziniu artritu yra 40 mg adalimumabo, skiriamo kaip viena dozė, kas antrą savaitę injekuojant į poodį.

Pagal turimus duomenis klinikinis atsakas paprastai gaunamas per 12 gydymo savaičių. Jei per šį laikotarpį atsakas negaunamas, reikia iš naujo spręsti dėl gydymo tęsimo.

Psoriazė

Suaugusiesiems rekomenduojama Hefiya dozė yra pradinė 80 mg dozė, sušvirkščiama po oda, vėliau, praėjus savaitei po pradinės dozės, kas antrą savaitę sušvirkščiama po oda po 40 mg.

Palaikomajai dozei tiekiamas Hefiya 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte ir (arba) užpildytame švirkštiklyje.

Reikėtų atidžiai dar kartą apsvarstyti apie pacientų, kuriems per šį laikotarpį nebuvo gauta atsako, tęstinį, ilgesnį nei 16 savaičių, gydymą. Pagal turimus duomenis, klinikinis atsakas paprastai gaunamas per 12 gydymo savaičių. Jei per šį laikotarpį atsakas negaunamas, reikia iš naujo spręsti dėl gydymo tęsimo

Praėjus 16 savaičių pacientams, kuriems nebuvo tinkamo atsako į gydymą Hefiya po 40 mg kas antrą savaitę, gali būti naudinga padidinti dozę iki 40 mg per savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę. Jei padidinus dozę iki 40 mg kas savaitę ar 80 mg kas antrą savaitę nėra tinkamo paciento organizmo atsako, reikia iš naujo atidžiai apsvarstyti gydymo Hefiya kartą per savaitę naudą ir riziką (žr. 5.1 skyrių). Jei padidinus dozę iki 40 mg kas savaitę ar 80 mg kas antrą savaitę tinkamas atsakas gautas, vėliau galima sumažinti dozę iki 40 mg kas antrą savaitę.

Hefiya gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokios farmacinės formos, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Supūliavęs hidradenitas

Rekomenduojama pradinė Hefiya dozė suaugusiems pacientams, sergantiems supūliavusiu hidradenitu, yra 160 mg 1-ąją dieną (skiriant dvi 80 mg injekcijas arba keturias injekcijas po 40 mg per parą, arba vieną 80 mg injekciją, arba po dvi 40 mg injekcijas per parą dvi paras iš eilės), po to po dviejų savaičių skiriant 80 mg 15-ąją dieną (skiriant vieną 80 mg injekciją arba dvi 40 mg injekcijas per parą). Po dviejų savaičių (29-ąją dieną) kas savaitę skirti po 40 mg dozę arba 80 mg kas antrą savaitę (skiriant vieną 80 mg injekciją arba dvi 40 mg injekcijas per parą). Jei reikia, kartu su Hefiya gydymu gali būti toliau vartojami antibiotikai. Rekomenduojama, kad Hefiya gydymo metu pacientas kasdien ant supūliavusio hidradenito pažeidimų naudotų vietinį antiseptinį pavilgą.

Reikia atidžiai apsvarstyti, ar po 12 savaičių tęsti gydymą tiems pacientams, kurių būklė per šį laikotarpį nepagerėjo.

Jei gydymą reikia laikinai nutraukti, atnaujinus gydymą galima vėl vartoti Hefiya dozę po 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę (žr. skyrių 5.1).

Reikia periodiškai įvertinti ilgalaikio gydymo naudą ir riziką (žr. skyrių 5.1).

Hefiya gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokios farmacinės formos, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Krono liga

Rekomenduojama pradinė įsotinamoji Hefiya dozė vidutinio sunkumo ar sunkia, aktyvia Krono liga sergantiems suaugusiesiems yra 80 mg 0-inę savaitę, po to – 40 mg 2-ąją savaitę. Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, galima vartoti 160 mg 0-inę savaitę (skiriant dvi 80 mg injekcijas arba keturias 40 mg injekcijas per vieną parą, arba vieną 80 mg injekciją, arba po dvi 40 mg injekcijas dvi paras iš eilės), po to – 80 mg 2-ąją savaitę (skiriant vieną 80 mg injekciją arba dvi 40 mg injekcijas per vieną parą), bet reikia nepamiršti, kad nepageidaujamų reiškinių rizika yra didesnė pradinio įsotinamojo gydymo metu.

Po pradinio įsotinamojo gydymo rekomenduojama dozė yra 40 mg kas antrą savaitę į poodį. Bet, jeigu pacientui nustojus vartoti Hefiya ligos simptomai pasikartoja, galima vėl pradėti vartoti Hefiya. Yra

nedaug duomenų apie tuos atvejus, kai vaistinio preparato vėl pradedama vartoti praėjus daugiau kaip 8 savaitėms po paskutiniosios dozės.

Palaikomojo gydymo metu kortikosteroidų dozė gali būti laipsniškai mažinama atsižvelgiant į klinikinės praktikos rekomendacijas.

Pacientų, kurių atsakas į gydymą blogėja, vartojant Hefiya po 40 mg kas antrą savaitę būklė gali pagerėti padidinus Hefiya dozę iki 40 mg kiekvieną savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Kai kurių pacientų, kuriems nebuvo gautas atsakas iki 4-os savaitės, būklė gali pagerėti palaikomąjį gydymą tęsiant iki 12 savaičių. Jei per šį laikotarpį atsakas nebuvo gautas, reikia spręsti, ar tikslinga tęsti gydymą.

Hefiya gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokios farmacinės formos, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Opinis kolitas

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

Palaikomojo gydymo metu, kortikosteroidų vartojimas gali būti mažinamas atsižvelgiant į klinikinės praktikos gaires.

Kai kuriems pacientams, kurių atsakas į gydymą Hefiya po 40 mg kas antrą savaitę sumažėjęs, gali būti naudinga padidinti vaisto dozę iki 40 mg Hefiya kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Pagal turimus duomenis klinikinis atsakas paprastai pasiekiamas per 2-8 gydymo savaites. Gydymo Hefiya nereikėtų tęsti tiems pacientams, kurie per šį laikotarpį nesulaukė atsako.

Hefiya gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokios farmacinės formos, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Uveitas

Suaugusiesiems, sergantiems uveitu, rekomenduojama pradinė Hefiya dozė yra 80 mg, vėliau, praėjus savaitei po pradinės dozės, kas antrą savaitę po 40 mg.
Palaikomajai dozei tiekiamas Hefiya 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte ir (arba) užpildytame švirkštiklyje.
Patirtis, kai gydymas pradedamas vien adalimumabu, yra ribota. Gydymas Hefiya gali būti pradėtas derinyje su kortikosteroidais ir (arba) su kitais nebiologiniais imunomoduliatoriais. Kartu vartojamų kortikosteroidų dozę galima pradėti mažinti praėjus dviem savaitėms nuo gydymo Hefiya pradžios vadovaujantis klinikine praktika.

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

Hefiya gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokios farmacinės formos, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

<u>Ypatingos populiacijos</u>

Senyvi pacientai

Dozės koreguoti nereikia.

Inkstų ir (arba) kepenų funkcijos nepakankamumas

Adalimumabo poveikis šiems pacientams netirtas, todėl dozavimo rekomendacijų nėra.

Vaikų populiacija

Jaunatvinis idiopatinis artritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas nuo 2 metų amžiaus

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

1 lentelė. Hefiya 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 pasiekiamas per 12 gydymo savaičių. Tolimesnis gydymas turi būti atidžiai iš naujo apsvarstytas pacientams, kurie reikiamo poveikio per šį laikotarpį nesulaukia.

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

Hefiya gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokios farmacinės formos, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Su entezitu susijęs artritas

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

2 lentelė. Hefiya 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 vaikams, sergantiems su entezitu susijusiu artritu, nėra ištirtas.

Hefiya gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokios farmacinės formos, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Psoriazinis artritas ir ašinis spondiloartritas, įskaitant ankilozuojantį spondilitą.

Adalimumabas nėra skirtas vartoti vaikams esant ankilozuojančiam spondilitui ir psoriaziniam artritui.

Plokštelinė psoriazė vaikams

4–17 metų pacientams, sergantiems plokšteline psoriaze, rekomenduojama Hefiya dozė priklauso nuo kūno svorio (3 lentelė). Hefiya vartojamas leidžiant po oda.

3 lentelė. Hefiya dozavimas vaikams, sergantiems plokšteline psoriaze

Paciento 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, jei per šį laikotarpį pacientui atsako nebuvo.

Jei adalimumabu reikia gydyti pakartotinai, turi būti laikomasi pirmiau nurodytų dozės ir gydymo trukmės rekomendacijų.

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

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

Hefiya gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokios farmacinės formos, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

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

Klinikinių adalimumabo tyrimų su pacientais paaugliais, sergančiais supūliavusiu hidradenitu, nėra. Adalimumabo dozavimas šiems pacientams buvo nustatytas iš farmakokinetinio modeliavimo ir imitavimo (žr. 5.2 skyrių).

Rekomenduojama Hefiya dozė yra 80 mg 0-inę savaitę, po to po 40 mg kas antrą savaitę, pradedant nuo 1-osios savaitės, vartojama po oda.

Paaugliams, kuriems yra nepakankamas atsakas į gydymą 40 mg Hefiya doze kas antrą savaitę, gali būti apsvarstytas dozės padidinimas iki 40 mg kartą per savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Jei reikia, gydymo Hefiya metu gali būti tęsiamas antibiotikų vartojimas. Gydymo Hefiya metu pacientui rekomenduojama ant supūliavusio hidradenito pažeistų vietų kasdien naudoti antiseptinį pavilgą.

Pacientui, kuriam per 12 gydymo savaičių nepagerėjo, turi būti atidžiai iš naujo apsvarstyta, ar toliau tęsti gydymą.

Jei gydymas pertraukiamas, gydymą Hefiya galima atnaujinti, kaip numatyta.

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

Adalimumabo vartojimas jaunesniems kaip 12 metų amžiaus vaikams pagal šią indikaciją yra neįteisintas.

Hefiya gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokios farmacinės formos, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Krono liga vaikams

6–17 metų pacientams, sergantiems Krono liga, rekomenduojama Hefiya dozė priklauso nuo kūno svorio (4 lentelė). Hefiya vartojamas leidžiant po oda.

4 lentelė. Hefiya dozavimas pacientams, 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 galima didesnė šalutinio poveikio 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 galima didesnė šalutinio poveikio 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

Reikia atidžiai apsvarstyti gydymo tęsimą pacientams, kuriems nebuvo atsako iki 12-tos gydymo savaitės.

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

Hefiya gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokios farmacinės formos, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Opinis kolitas vaikams

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

5 lentelė. Hefiya dozė opiniu kolitu sergantiems vaikams

Paciento svoris	**Pradinė dozė**	**Palaikomoji dozė Pradedant nuo 4-os savaitės***
< 40 kg	• 80 mg 0-ę savaitę (leidžiama viena 80 mg injekcija arba dvi 40 mg injekcijos per vieną parą) ir • 40 mg 2-ą savaitę (leidžiama viena 40 mg injekcija)	• 40 mg kas antrą savaitę

Paciento svoris	Pradinė dozė	Palaikomoji dozė Pradedant nuo 4-os savaitės*
≥ 40 kg	• 160 mg 0-ę savaitę (leidžiamos dvi 80 mg injekcijos arba keturios 40 mg injekcijos per vieną parą, arba viena 80 mg injekcija, arba dvi 40 mg injekcijos per parą dvi paras iš eilės) ir • 80 mg 2-ą savaitę (leidžiama viena 80 mg injekcija arba dvi 40 mg injekcijos per vieną parą)	• 80 mg kas antrą savaitę (leidžiama viena 80 mg injekcija arba dvi 40 mg injekcijos per vieną parą)

* Vaikai, kuriems sukanka 18 metų vartojant Hefiya, 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.

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

Hefiya gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokios farmacinės formos, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Vaikų uveitas

Pacientams nuo 2-ejų metų, sergantiems uveitu, rekomenduojama Hefiya dozė priklauso nuo kūno svorio (6 lentelė). Hefiya vartojamas leidžiant po oda.

Adalimumabo vartojimo be metotreksato patirties, gydant uveitą vaikams, nėra.

6 lentelė. Hefiya 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 Hefiya prieš savaitę iki palaikomojo gydymo pradžios < 30 kg sveriantiems pacientams galima skirti 40 mg, o ≥ 30 kg sveriantiems pacientams 80 mg įsotinamąją dozę. Klinikinių duomenų apie įsotinamosios adalimumabo dozės vartojimą jaunesniems kaip 6 metų vaikams nėra (žr. 5.2 skyrių).

Hefiya nėra skirtas jaunesniems kaip 2 metų pacientams vartoti šiai indikacijai.

Rekomenduojama, kad kasmet būtų įvertinta ilgalaikio gydymo tęsimo nauda ir rizika (žr. 5.1 skyrių).

Hefiya gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokios farmacinės formos, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Vartojimo metodas

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

Tiekiamas kitokio stiprumo adalimumabas ir kitokios farmacinės formos adalimumabas.

4.3 Kontraindikacijos

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

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

Vidutinio sunkumo ir sunkus širdies nepakankamumas (III ar IV NYHA („New York Heart Association“) klasė) (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 Hefiya būtina atidžiai stebėti dėl infekcijų, įskaitant ir tuberkuliozę. Kadangi adalimumabo eliminacija gali trukti iki keturių mėnesių, todėl visą šį laikotarpį reikėtų tęsti stebėjimą.

Hefiya negalima pradėti gydyti pacientų, kuriems yra aktyvi nekontroliuojama infekcija, įskaitant lėtinę ar lokalizuotą infekciją. Pacientams, kurie buvo susidūrę su tuberkulioze ir pacientams, kurie keliavo į šalis, kuriose yra didelė rizika užsikrėsti tuberkulioze ar endeminėmis mikozėmis, tokiomis kaip histoplazmozė, kokcidioidomikozė ar blastomikozė, prieš pradedant gydymą Hefiya turi būti apsvarstyta to gydymo rizika ir nauda (žr. *Kitos oportunistinės infekcijos*).

Pacientus, kuriems gydantis Hefiya prasideda nauja infekcija, reikia atidžiai stebėti ir atlikti visus reikiamus diagnostinius tyrimus. Pacientui, kuriam prasideda nauja sunki infekcija ar sepsis, reikia skirti tinkamą gydymą antimikrobiniais ar priešgrybeliniais vaistais ir, kol infekcija nebus išgydyta, Hefiya vartojimą laikinai nutraukti. Gydytojai turi būti atsargūs, nusprendę skirti Hefiya pacientams, kuriems praeityje buvo pasikartojanti infekcija arba būklė, didinanti polinkį į infekcijas, įskaitant ir tuos, kurie tuo pat metu vartojo imunosupresinius vaistinius preparatus.

Sunkios infekcijos

Buvo gauta pranešimų apie sunkias infekcijas, įskaitant sepsį, kurios sukeltos bakterijų, mikobakterijų, invazinių grybelinių, parazitų, virusinių ar kitų oportunistinių infekcijų, tokių kaip listeriozė, legioneliozė ir pneumocistinė infekcija, pacientams gydomiems adalimumabu.

Klinikinių tyrimų metu pastebėtos tokios sunkios infekcijos kaip pneumonija, pielonefritas, sepsinis artritas ir septicemija. Pastebėtos ir su infekcijomis susijusios hospitalizacijos ir net mirtys.

Tuberkuliozė

Yra gauta pranešimų apie tuberkuliozės atvejus, įskaitant ir reaktyvacijos bei naujai atsiradusios tuberkuliozės atvejus, tarp pacientų, gydomų adalimumabu. Pranešimuose aprašomi plaučių ir ekstrapulmoninės (t.y. diseminuotos) tuberkuliozės atvejai.

Visus pacientus, kuriems numatoma skirti Hefiya, reikia ištirti dėl aktyvios ir neaktyvios (latentinės) tuberkuliozinės infekcijos. Šiam tyrimui svarbus išsamus medicininis paciento anksčiau sirgusio

tuberkulioze ar turėjusio galimą ankstesnį kontaktą su aktyvia tuberkulioze sergančiais žmonėmis bei gavusio ankstesnį ir (ar) dabartinį imunosupresinį gydymą, įvertinimas. Visiems pacientams (galima atsižvelgti į vietines rekomendacijas) būtina atlikti atitinkamus tyrimus, pvz., tuberkulino mėginį ir rentgenologinį krūtinės ląstos tyrimą. Apie šiuos tyrimus ir jų rezultatus rekomenduojama pažymėti paciento priminimo kortelėje. Gydytojus reikia įspėti apie galimą klaidingai neigiamą turberkulino odos mėginio rezultatą, ypač pacientams, kurie sunkiai serga arba kuriems yra imunodeficitas.

Jeigu diagnozuojama aktyvi tuberkuliozė, negalima pradėti gydyti Hefiya (žr. 4.3 skyrių).

Visose žemiau aprašytose situacijose reikia kruopščiai įvertinti gydymo rizikos ir naudos santykį.

Jeigu įtariama latentinė tuberkuliozė, reikia pasikonsultuoti su gydytoju, turinčiu patirties gydant tuberkuliozę.

Jeigu diagnozuojama latentinė tuberkuliozė, prieš pradedant gydyti Hefiya, būtina pradėti tinkamą gydymą, pagal vietines rekomendacijas skiriant profilaktinį prieštuberkuliozinį gydymą.

Apie profilaktinį prieštuberkuliozinį gydymą taip pat reikia pagalvoti prieš pradedant Hefiya gydyti pacientus, kurie turi kelis ar reikšmingus tuberkuliozės rizikos veiksnius, net jei mėginiai tuberkuliozei yra neigiami, o taip pat pacientus, kurie anksčiau sirgo latentine arba aktyvia tuberkulioze, kuriems negalima patvirtinti adekvataus gydymo kurso buvimo.

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

Pacientams būtina nurodyti, kad kreiptųsi į gydytoją, jeigu vartojant Hefiya arba po gydymo šiuo vaistu pasireiškia tuberkuliozinei infekcijai būdingų požymių (pvz., nepraeinantis kosulys, išsekimas ar sumažėjęs kūno svoris, subfebrilus karščiavimas, apatija).

Kitos oportunistinės infekcijos

Oportunistinių infekcijų atvejai, įskaitant invazinę grybelinę infekciją, buvo pastebėti adalimumabu gydomiems pacientams. Pacientams, kurie gydomi TNF-antagonistais, šios infekcijos nebuvo laiku nustatytos ir pradėtos tinkamai gydyti, dėl to buvo mirties atvejų.

Jei pacientui pasireiškia tokie simptomai, kaip karščiavimas, bendras negalavimas, svorio kritimas, prakaitavimas, kosulys, dusulys ir (arba) plaučių infiltratai ar kitos rimtos sisteminės ligos su ar be šoko, reikia įtarti invazinę grybelinę infekciją, nedelsiant nutraukti gydymą Hefiya. Diagnozės nustatymas ir empirinis priešgrybelinis gydymas šiems ligoniams turi būti atliktas pasikonsultavus su gydytoju, kuris turi patirties invazinių grybelinių infekcijų gydymo srityje.

<u>Hepatito B reaktyvacija</u>

Pacientams, vartojantiems TNF antagonistą, įskaitant ir adalimumabą, lėtiniams viruso nešiotojams (t.y. turintiems paviršinį antigeną), pasitaikė hepatito B reaktyvacijos atvejų. Kai kurie atvejai baigėsi mirtimi. Prieš pradedant gydyti Hefiya, pacientus reikia ištirti dėl HBV infekcijos. Pacientams, kuriems yra teigiamas hepatito B infekcijos tyrimo rezultatas, rekomenduojama gydytojo, turinčio hepatito B gydymo patirties, konsultacija.

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

Neurologiniai reiškiniai

TNF antagonistai, įskaitant ir 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 (ar) šioms ligoms būdingų požymių, nustatomų radiografiniais tyrimais, atsiradimu. Gydytojas turėtų gerai pasvarstyti, ar skirti Hefiya pacientams, kuriems yra ar neseniai atsirado demielinizuojančių centrinės ar periferinės nervų sistemos sutrikimų; **pasireiškus kuriam nors iš šių** sutrikimų, reikia apsvarstyti Hefiya vartojimo nutraukimą. Yra žinomas ryšys tarp vidurinio uveito ir demielinizuojančių centrinės nervų sistemos sutrikimų. Pacientams, sergantiems neinfekciniu viduriniu uveitu, prieš pradedant gydymą Hefiya ir reguliariai gydymo metu reikia atlikti neurologinį įvertinimą, kad būtų įvertinta, ar nėra demielinizuojančių centrinės nervų sistemos sutrikimų ir ar jie nesivysto.

Alerginės reakcijos

Klinikinių tyrimų metu pastebėta retų su adalimumabu vartojimu susijusių sunkių alerginių reakcijų. Taip pat nedažnai pasitaikė nesunkių alerginių reakcijų, susijusių su adalimumabo vartojimu. Buvo gauta pranešimų apie sunkias alergines reakcijas, įskaitant anafilaksiją, susijusias su adalimumabo vartojimu. Pasireiškus anafilaksinei ar kitokiai sunkiai alerginei reakcijai, Hefiya vartojimą nedelsiant nutraukti ir pradėti atitinkamai gydyti.

Imunosupresija

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

Piktybiniai navikai ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Klinikinių TNF antagonistų tyrimų kontroliuojamos fazės metu daugiau piktybinių navikų, įskaitant limfomą, atvejų nustatyta TNF antagonisto gavusiems pacientams, lyginant su kontrolinės grupės pacientais. Tačiau jų buvo retai. Tyrimai, kai vaistas jau buvo rinkoje, parodė, kad gydant TNF- antagonistais, buvo fiksuota susirgimų leukemija atvejų. Reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, kuriems yra įsisenėjusi, labai aktyvi uždegiminė liga, yra padidėjusi limfomos ir leukemijos rizika, kuri apsunkina rizikos įvertinimą. Dabartinėmis žiniomis, TNF-antagonistu gydomiems pacientams negalima atmesti galimos limfomų, leukemijos ir kitų piktybinių procesų rizikos.

Piktybinės ligos, taip pat ir mirtinos, buvo fiksuotos tarp vaikų, paauglių ir jaunuolių (iki 22 metų amžiaus), gydytų TNF-antagonistais (kai gydymas pradėtas ≤ 18 metų amžiuje), įskaitant ir adalimumabą, vaistui jau esant rinkoje. Maždaug pusė jų buvo limfomos. Kiti atvejai buvo labai įvairūs piktybiniai susirgimai ir apima labai retus piktybinius susirgimus, kurie paprastai būna susiję su imunosupresija. Negalima atmesti piktybinių susirgimų rizikos vaikams ir paaugliams, gydomiems TNF-antagonistais.

Vaistiniam preparatui jau esant rinkoje, adalimumabą vartojusiems pacientams retai registruota hepatosplenines T-ląstelių limfomos atvejų. Šio reto T-ląstelių limfomos tipo ligos eiga yra labai agresyvi ir paprastai baigiasi mirtimi. Kai kurie iš šių, su adalimumabo vartojimu susijusių, hepatosplenines T-ląstelių limfomos atvejų pasireiškė jauniems suaugusiems pacientams, kurie uždegiminei žarnų ligai gydyti kartu vartojo azatioprino ar 6-merkaptopurino. Reikia gerai apsvarstyti galimą pavojų kartu skiriant Hefiya su azatioprinu ar 6-merkaptopurinu. Hefiya gydomiems pacientams paneigti hepatosplenines T-ląstelių limfomos atsiradimo riziką negalima (žr. 4.8 skyrių).

Tyrimų, kuriuose dalyvautų piktybinėmis ligomis sirgę pacientai ar pacientai, kuriems gydymas būtų tęsiamas po to, kai vartojant adalimumabą atsirado piktybinis procesas, neatlikta. Todėl būtina imtis papildomų atsargumo priemonių, jeigu numatoma gydyti šiuos pacientus Hefiya (žr. 4.8 skyrių).

Prieš pradedant gydyti Hefiya ir gydymo metu, visus pacientus, ir ypač tuos, kurie anksčiau buvo intensyviai gydomi imunosupresantais, ar pacientus, sergančius psoriaze, kuriems buvo skiriamas PUVA gydymas, reikia ištirti dėl nemelanominio odos vėžio. Taip pat yra duomenų apie melanomą ir Merkelio ląstelių karcinomą pacientams, gydytiems TNF-antagonistais, taip pat ir adalimumabu (žr. 4.8 skyrių).

Tiriamojo klinikinio tyrimo metu, kuriame buvo vertinamas kito TNF-antagonisto infliksimabo naudojimas pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo - sunkia lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) forma, buvo gauta pranešimų apie didesnį piktybinių navikų, dažniausiai plaučių ar galvos bei kaklo srities, atvejų skaičių infliksimabu gydytų pacientų tarpe, lyginant juos su kontrolinės grupės pacientais. Visi pacientai daug rūkė. Todėl sergantiesiems LOPL, o taip pat pacientams, kuriems dėl dažno rūkymo yra didesnė rizika atsirasti piktybiniaims navikams, reikia atsargiai skirti TNF- antagonistus.

Pagal turimus duomenis nėra žinoma, ar gydymas adalimumabu turi įtakos displazijos arba storosios žarnos vėžio išsivystymo rizikai. Visi opiniu kolitu sergantys pacientai, kuriems yra padidėjusi displazijos arba storosios žarnos karcinomos rizika (pvz., pacientai, sergantys lėtiniu opiniu kolitu arba sergantys pirminiu sklerotiniu cholangitu), arba kuriems anksčiau yra buvusi displazija ar storosios žarnos karcinoma, turi būti prieš gydymą ir per visą ligos eigą reguliariai tikrinami dėl displazijos. Šių patikrinimų metu turi būti atliekama kolonoskopija ir imamos biopsijos laikantis vietinių rekomendacijų.

Hematologinės reakcijos

Buvo gauta duomenų apie retus pancitopenijos atvejus, įskaitant ir aplazinę anemiją, gydant TNF- antagonistais. Gydant adalimumabu buvo stebima nepageidaujamų reiškinių hematologinėje sistemoje, įskaitant ir mediciniškai reikšmingą citopeniją (pvz., trombocitopeniją, leukopeniją). Visiems pacientams, vartojantiems Hefiya, reiktų patarti, kad jie skubiai kreiptųsi į gydytojus tuo atveju, jei jiems atsirastų įtariamų kraujo diskrazijų požymių ar simptomų (pvz., užsitęsęs karščiavimas, mėlynių atsiradimas, kraujavimas, blyškumas). Gydymą Hefiya reiktų nutraukti pacientams, kuriems patvirtinta reikšminga hematologinė patologija.

Vakcinacija

Panašus antikūnų atsakas į vakcinaciją standartine 23-valente pneumokokine vakcina ir gripo viruso trivalente vakcina buvo gautas atlikus tyrimą su 226 suaugusiais asmenimis, sergančiais reumatoidiniu artritu, kurie buvo gydomi adalimumabu arba placebu. Nėra duomenų apie antrinį infekcijos perdavimą adalimumabu gydomiems pacientams su gyvomis vakcinomis.

Prieš pradedant gydymą Hefiya vaikams, jeigu įmanoma, rekomenduojama atlikti visus skiepus, numatytus galiojančioje skiepų programoje.

Pacientai, vartojantys Hefiya, gali būti skiepijami vakcinomis, išskyrus gyvas vakcinas. Nerekomenduojama skirti gyvų vakcinų (pvz., BCG vakcinos) kūdikiams, turėjusiems kontaktą su adalimumabu intrauteriniame laikotarpyje 5 mėnesius nuo paskutinės motinai nėštumo metu skirtos adalimumabo injekcijos.

Stazinis širdies nepakankamumas

Kito TNF- antagonisto klinikinių tyrimų metu buvo pastebėtas stazinio širdies nepakankamumo paūmėjimas ir padidėjęs mirtingumas nuo jo. Pacientams, vartojantiems adalimumabą, taip pat pastebėti stazinio širdies nepakankamumo paūmėjimo atvejai. Hefiya reikėtų atsargiai skirti pacientams, kuriems yra nesunkus širdies nepakankamumas (I ar II NYHA klasė). Hefiya negalima skirti, kai yra vidutinio sunkumo ar sunkus širdies nepakankamumas (žr. 4.3 skyrių). Pacientams, kuriems pasireiškė stazinis širdies nepakankamumas arba paūmėjo jo požymiai, gydymą Hefiya reikia nutraukti.

Autoimuniniai procesai

Gydymas Hefiya gali sąlygoti autoimuninių antikūnų susidarymą. Nežinoma, ar ilgai vartojamas adalimumabą turi įtakos autoimuninių ligų atsiradimui. Jei po gydymo Hefiya pacientui pasireiškia simptomai, panašūs į vilkligės sindromui būdingus simptomus, ir yra teigiama antikūnų reakcija prieš dvigrandę DNR, toliau gydyti Hefiya negalima **(žr. 4.8 skyrių).**

Biologinių LMARV ar TNF- antagonistų vartojimas kartu

Klinikinių tyrimų metu, kai anakinra buvo vartota kartu su kitu TNF- antagonistu, etanerceptu, stebėta sunkių infekcijų be papildomos klinikinės naudos, lyginant su vien etanercepto vartojimu. Dėl nepageidaujamų reiškinių, stebėtų vartojant etanercepto ir anakinros derinį, prigimties, panašus toksinis poveikis gali pasireikšti, vartojant anakinrą su kitais TNF- antagonistais. Todėl nerekomenduojama derinti adalimumabą ir anakinrą (žr. 4.5 skyrių).
Adalimumabo vartojimas kartu su kitais biologiniais LMARV (pvz., anakinra ir abataceptu) arba kitais TNF- antagonistais nerekomenduojamas, remiantis galima padidėjusia infekcijų rizika, tarp jų ir sunkių infekcijų, o taip pat dėl kitų galimų farmakologinių sąveikų (žr. 4.5 skyrių).

Chirurgija

Yra mažai patirties apie chirurginių procedūrų saugumą pacientams, gydomiems adalimumabu. Jeigu yra suplanuota chirurginė procedūra, reikėtų atkreipti dėmesį į ilgą adalimumabo pusinės eliminacijos periodą. Pacientas, vartojantis Hefiya, ir kuriam tuo metu yra reikalinga chirurginė intervencija, turėtų būti atidžiai stebimas dėl galimų infekcijų, ir joms pasireiškus, turėtų būti imtasi atitinkamų priemonių. Yra mažai patirties apie saugumą pacientams, kuriems vartojant adalimumabą, buvo atliekama artroplastika.

Plonosios žarnos obstrukcija

Tai, kad negaunamas atsakas gydant Krono ligą, gali rodyti, kad yra nejudančių fibrozinių susiaurėjimų, kuriuos gali reikėti gydyti chirurginiu būdu. Turimi duomenys rodo, kad adalimumabo vartojimas susiaurėjimų nesukelia ir nepasunkina.

Senyvi pacientai

Sunkių infekcinių susirgimų dažnis tarp adalimumabu gydytų vyresnių kaip 65 metų amžiaus pacientų buvo didesnis, negu tarp jaunesnių kaip 65 metų amžiaus pacientų (3,7 % lyginant su 1,5 %). Kai kurie iš jų turėjo mirtinas išeitis. Gydant senyvus žmones ypatingas dėmesys turi būti skiriamas infekcijų rizikai.

Vaikų populiacija

Žr. anksčiau pateiktą poskyrį „Vakcinacija“.

Sudėtyje esantis natrio kiekis

Šio vaistinio preparato 0,8 ml, 0,4 ml ir 0,2 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 buvo tirtas pacientams, sirgusiems reumatoidiniu artritu, jaunatviniu idiopatiniu poliartritu ir psoriaziniu artritu ir vartojusiems jį monoterapijai bei kartu su metotreksatu. Lyginant su adalimumabo monoterapija, antikūnų susidarė mažiau, kai adalimumabo buvo vartojama kartu su metotreksatu. Kai adalimumabas buvo vartojamas be metotreksato, susidarė daugiau antikūnų, padidėjo adalimumabo klirensas ir sumažėjo jo efektyvumas (žr. 5.1 skyrių).

Nerekomenduojama vartoti adalimumabo ir anakinros derinio (žr. 4.4 skyrių „Biologinių LMARV ar TNF- antagonistų vartojimas kartu“).

Nerekomenduojama vartoti adalimumabo ir abatacepto derinio (žr. 4.4 skyrių „Biologinių LMARV ar TNF- antagonistų vartojimas kartu“).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterys turi vartoti adekvačią kontracepciją Hefiya vartojimo metu ir dar mažiausiai 5 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.

Į prospektyvų kohortinį registrą buvo atrinktos 257 moterys, sergančios reumatoidiniu artritu (RA) arba Krono liga (KL), gydytos adalimumabu bent pirmojo trimestro metu, ir 120 adalimumabu negydytų 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 %) adalimumabu gydytų moterų, sergančių RA, ir 5 iš 74 (6,8 %) adalimumabu negydytų moterų, sergančių RA (nekoreguotas šansų santykis – 1,31; 95 % pasikliautinasis intervalas – 0,38-4,52) ir 16 iš 152 (10,5 %) adalimumabu gydytų moterų, sergančių KL, bei 3 iš 32 (9,4 %) adalimumabu negydytų moterų, sergančių KL (nekoreguotas šansų santykis – 1,14; 95 % pasikliautinasis intervalas – 0,31-4,16). Bendrai vertinant RA ir KL sergančias moteris, koreguotas šansų santykis (atsižvelgiant į skirtumus pradinio vertinimo metu) buvo 1,10 (95 % pasikliautinasis intervalas – 0,45-2,73). Nebuvo nustatyta aiškių skirtumų, vertinant adalimumabu gydytų moterų ir negydytų moterų antrinius vertinimo kriterijus: spontaninius persileidimus, nereikšmingas anomalijas, priešlaikius gimdymus, naujagimių svorį ir sunkias ar oportunistines infekcijas. Nebuvo pranešta apie negyvagimius arba piktybinius navikus. 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 TNFα slopinimo gali sutrikdyti normalų naujagimių imuninį atsaką. Adalimumabą nėštumo metu galima vartoti, tik jei būtinai reikia.

Adalimumabas gali pereiti per placentą į kraujo serumą naujagimiams, kurių motinos nėštumo metu buvo gydytos adalimumabu. Todėl tokiems kūdikiams gali būti didesnis infekcijos pavojus. 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 adalimumabas išskiriamas į motinos pieną labai mažomis koncentracijomis. Galimas adalimumabo kiekis motinos piene atitinka nuo 0,1 iki 1 % adalimumabo koncentracijos motinos kraujo serume. Imunoglobulino G baltymai, vartojami per burną, žarnyne yra suskaldomi, todėl jų biologinis prieinamumas yra žemas.

Poveikio žindomiems naujagimiams ar kūdikiams nesitikima, todėl Hefiya galima vartoti žindymo laikotarpiu.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Hefiya gali nežymiai veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vartojant Hefiya gali atsirasti galvos sukimasis ir regos sutrikimas (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Iki 60 mėnesių ar ilgesnių kontroliuojamų pagrindinių tyrimų ir atviros fazės tyrimų metu adalimumabas buvo tirtas su 9 506 pacientais. Į šiuos tyrimus buvo įtraukti pacientai, sergantys reumatoidiniu artritu, su trumpalaike ir užsitęsusia ligos eiga, jaunatviniu idiopatiniu artritu (jaunatviniu idiopatiniu poliartritu ir su entezitu susijusiu artritu), o taip pat pacientai, sergantys ašiniu spondiloartritu (ankilozuojančiu spondilitu, ašiniu spondiloartritu be radiologinių AS požymių), psoriaziniu artritu, Krono liga, opiniu kolitu, psoriaze, supūliavusiu hidradenitu ir uveitu. Į pagrindinius kontroliuojamus tyrimus buvo įtraukti 6 089 pacientai, gavę adalimumabą, ir 3 081 pacientas, gydytas placebu ar aktyviu palyginamuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamojo periodo metu.

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

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias dažniausiai pranešama, yra infekcijos (tokios kaip nazofaringitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija ir sinusitas), reakcijos injekcijos vietoje (eritema, niežėjimas, hemoragija, skausmas arba tinimas), galvos skausmas bei raumenų ir kaulų skausmas.

Vartojant adalimumabą buvo gauta pranešimų apie sunkias nepageidaujamas reakcijas. 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 buvo 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 hepatosplenine T-ląstelių limfomą [HSTCL]).

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

Vaikų populiacija

Paprastai nepageidaujamų poveikių vaikams dažnis ir tipas buvo panašus, kaip suaugusiesiems.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau pateiktas nepageidaujamų reakcijų sąrašas yra pagrįstas klinikinių tyrimų patirtimi bei patirtimi, įgyta vaistui patekus į rinką. Reakcijos yra išvardintos žemiau pateiktoje 7 lentelėje pagal organų sistemų klasę ir dažnį: labai dažnas (≥ 1/10), dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo≥ 1/1 000 iki < 1/100), retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Išvardinti didžiausiu dažniu pasireiškiantys nepageidaujami poveikiai. Žvaigždutė (*) atsirandanti stulpelyje „Organų sistemų klasės“ nurodo, kad daugiau informacijos yra pateikiama 4.3, 4.4 ir 4.8 skyriuose.

7 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

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 herpes viruso sukeltą pneumoniją)
	Dažnas	Sisteminės infekcijos (įskaitant sepsį, kandidamikozę ir gripą), virškinimo trakto infekcijos (įskaitant virusinį gastroenteritą), odos ir minkštųjų audinių infekcijos (įskaitant paronychiją, celiulitą, impetigą, nekrotizuojantį fasciitą ir juostinę pūslelinę), ausų infekcijos, burnos ertmės infekcijos (įskaitant *herpes simplex*, burnos ertmės herpes 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 *mycobacterium avium* komplekso infekcijas), 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 plokščialąstelinę karcinomą), gerybinė neoplazma
	Nedažnas	Limfoma**, dauginė organų neoplazma (įskaitant krūtų vėžį, plaučių vėžį ir skydliaukės neoplazmą), melanoma**
	Retas	Leukemija[1)]
	Dažnis nežinomas	Hepatosplenininė T-ląstelių limfoma[1)] Merkelio ląstelių karcinoma (neuroendokrininė odos karcinoma)[1)] Kapoši sarkoma

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
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, dehidracija
Psichikos sutrikimai	Dažnas	Nuotaikos svyravimai (įskaitant depresiją), nerimas, nemiga
Nervų sistemos sutrikimai*	Labai dažnas	Galvos skausmas
	Dažnas	Parestezijos (įskaitant hipesteziją), migrena, nervinių šaknelių užspaudimas
	Nedažnas	Galvos smegenų kraujagyslių sutrikimas[1)], tremoras, neuropatija
	Retas	Išsėtinė sklerozė, mielininio dangalo sutrikimai (pvz., optinis neuritas, *Guillain-Barre* sindromas)[1)]
Akių sutrikimai	Dažnas	Regėjimo blogėjimas, konjunktyvitas, blefaritas, akių tinimas
	Nedažnas	Dvejinimasis akyse

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Ausies ir labirinto sutrikimai	Dažnas	Svaigulys
	Nedažnas	Kurtumas, spengimas ausyse
Širdies sutrikimai*	Dažnas	Tachikardija
	Nedažnas	Miokardo infarktas[1)], aritmija, stazinis širdies nepakankamumas
	Retas	Širdies sustojimas
Kraujagyslių sutrikimai	Dažnas	Hipertenzija, karščio bangos, hematomos
	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 refliukso liga, sausumo sindromas
	Nedažnas	Kasos uždegimas, rijimo sutrikimas, veido edema
	Retas	Žarnyno perforacija[1)]

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai*	Labai dažnas	Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas
	Nedažnas	Cholecistitas ir tulžies pūslės akmenligė, kepenų steatozė, bilirubino kiekio padidėjimas,
	Retas	Hepatitas, hepatito B reaktyvacija[1)], autoimuninis hepatitas[1)]
	Dažnis nežinomas	Kepenų nepakankamumas[1)]
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas	Bėrimas (įskaitant ir 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, randai
	Retas	Daugiaformė eritema,[1)] Stivenso-Džonsono (angl. Stevens-Johnson) sindromas,[1)] angioneurozinė edema[1)], odos vaskulitas1), lichenoidinė odos reakcija[1)]
	Dažnis nežinomas	Dermatomiozito simptomų pablogėjimas[1)]
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas	Kaulų ir raumenų skausmai
	Dažnas	Raumenų spazmai (įskaitant kraujo kreatinfosfokinazės kiekio padidėjimą)
	Nedažnas	Rabdomiolizė, sisteminė raudonoji vilkligė
	Retas	Į vilkligę panašus sindromas[1)]
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažnas	Inkstų funkcijos nepakankamumas, hematurija,
	Nedažnas	Naktinis šlapinimasis
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Nedažnas	Erekcijos sutrikimas

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai*	Labai dažnas	Injekcijos vietos reakcija (įskaitant injekcijos vietos eritemą)
	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

* platesnė informacija pateikta 4.3, 4.4 ir 4.8 skyriuose.

** įskaitant atvirus tęstinius tyrimus.

1) įskaitant duomenis gautus iš savanoriškų pranešimų.

2) Per 4–6 mėnesių gydymo laikotarpį vidutinis kūno svorio pokytis nuo pradinio svorio vartojant adalimumabą suaugusiesiems 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 opiniu kolitu sergantiems pacientams. Šį poveikį lemiantis mechanizmas yra neaiškus, tačiau galėtų būti siejamas su adalimumabo priešuždegiminiu poveikiu.

Supūliavęs hidradenitas

Saugumo charakteristika pacientams, sergantiems supūliavusiu hidradenitu, gydomiems adalimumabu kas savaitę, atitiko žinomą adalimumabo saugumo charakteristiką.

Uveitas

Saugumo charakteristika pacientams, sergantiems uveitu, gydomiems adalimumabu kas antrą savaitę, atitiko žinomą adalimumabo saugumo charakteristiką.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Injekcijos vietos reakcijos

Pagrindinių kontroliuojamų suaugusiųjų ir vaikų tyrimų metu 12,9 % adalimumabu gydytų pacientų buvo injekcijos vietos reakcijų (paraudimas ir (ar) niežėjimas, kraujosruva, skausmas ar tinimas) lyginant su 7,2 % vartojusiųjų placebą ar aktyvią kontrolę. Dėl injekcijos vietos reakcijų paprastai vaistinio preparato vartojimo nutraukti nereikėjo.

Infekcijos

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

Sunkių infekcijų dažnis buvo 0,04 atvejo per paciento per metus adalimumabu gydytiems ir 0,03 atvejo per paciento metus vartojusiems placebą ir aktyvią kontrolę pacientams.

Kontroliuojamų ir atvirų pratęsimo suaugusiųjų ir vaikų tyrimų, atliktų su adalimumabu, metu buvo stebėtos sunkios infekcijos (įskaitant mirtinas infekcijas, kurios pasitaikė retai), tame tarpe buvo stebimi tuberkuliozės atvejai (įskaitant miliarinę ir ekstrapulmoninės lokalizacijos tuberkuliozę) ir 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, jie galimai atspindi latentinės ligos recidyvą.

Piktybiniai navikai ir limfoproliferaciniai sutrikimai

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

Vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu reumatoidiniu artritu, ankilozuojančiu spondilitu, ašiniu spondiloartritu be radiologinių AS požymių, psoriaziniu artritu, psoriaze, supūliavusiu hidradenitu, Krono liga, opiniu kolitu ir uveitu sergantys suaugę pacientai dalyvavo pagrindiniuose bent 12 savaičių trukmės adalimumabo tyrimuose, kurių kontroliuojamųjų dalių metu stebėtas nelimfominių piktybinių navikų arba nemelanominio odos vėžio dažnis buvo (95 % pasikliautinasis intervalas) 6,8 (4,4; 10,5) per 1 000 paciento metų, tarp 5 291 adalimumabu gydomų pacientų, lyginant su dažniu 6,3 (3,4; 11,8) per 1 000 paciento metų tarp 3 444 kontrolinės grupės pacientų (vidutinė gydymo adalimumabu trukmė buvo 4,0 mėnesiai, o kontrolinės grupės pacientų – 3,8 mėnesio). Nemelanominio odos vėžio dažnis (95 % pasikliautinasis intervalas) buvo 8,8 (6,0; 13,0) per 1 000 paciento metų adalimumabu gydytų pacientų tarpe ir 3,2 (1,3; 7,6) per 1 000 paciento metų kontrolinės grupės pacientų tarpe. Iš šių odos vėžio formų, plokščialąstelinės karcinomos atvejų dažnis (95 % pasikliautinasis intervalas) buvo 2,7 (1,4; 5,4) per 1 000 paciento metų adalimumabu gydytų pacientų tarpe ir 0,6 (0,1; 4,5) per 1 000 paciento metų kontrolinės grupės pacientų tarpe. Limfomų dažnis (95 % pasikliautinasis intervalas) buvo 0,7 (0,2; 2,7) per 1 000 paciento metų adalimumabu gydytų pacientų tarpe ir 0,6 (0,1; 4,5) per 1 000 paciento metų kontrolinės grupės pacientų tarpe.

Kartu apibendrinant šių tyrimų kontroliuojamųjų dalių ir tebevykstančių bei baigtų atvirų tęstinių tyrimų, kurių vidutinė trukmė yra maždaug 3,3 metai, duomenis, įskaitant 6 427 pacientus ir daugiau kaip 26 439 paciento gydymo metų, stebėtas kitokių, nei limfoma, piktybinių navikų ir nemelanominio odos vėžio dažnis buvo apie 8,5 per 1 000 paciento metų. Stebėtas nemelanominio odos vėžio dažnis yra apie 9,6 per 1 000 paciento metų, o limfomų dažnis yra apie 1,3 per 1 000 paciento metų.

Įdiegus vaistą į rinką nuo 2003 m. sausio iki 2010 m. gruodžio mėn., daugiausiai reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams bendras spontaniškai stebėtų piktybinių procesų dažnis buvo atitinkamai apie 2,7 per 1 000 paciento gydymo metų. Spontaniškai stebėtas nemelanominio odos vėžio ir limfomų dažnis buvo, atitinkamai, apie 0,2 ir 0,3 per 1 000 paciento gydymo metų (žr. 4.4 skyrių).

Po to, kai vaistas pateko į rinką, retai gauta pranešimų apie hepatosplenines T- ląstelių limfomos atvejus adalimumabu gydomiems ligoniams (žr. 4.4 skyrių).

Autoantikūnai

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

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Kontroliuojamų III fazės adalimumabo klinikinių tyrimų metu reumatoidiniu ir psoriaziniu artritu sergantiems pacientams, kurių liga buvo kontroliuojama nuo 4 iki 104 savaičių, ALT koncentracijos padidėjimas ≥ 3 x VNR pasireiškė 3,7 % adalimumabu gydytų pacientų ir 1,6 % kontroliniu metodu gydytų pacientų.

Kontroliuojamuose III fazės adalimumabo tyrimuose su 4-17 metų pacientais, sergančiais jaunatviniu idiopatiniu poliartritu, ir 6-17 metų pacientais, sergančiais su entezitu susijusiu artritu, ALT koncentracijos padidėjimas ≥ 3 x VNR pasireiškė 6,1 % adalimumabu gydytų pacientų ir 1,3 % kontroliniu metodu gydytų pacientų. Dauguma atvejų ALT padidėjo tuomet, kai kartu buvo skiriama metotreksato. Nebuvo nustatyta ALT koncentracijos padidėjimo ≥ 3 x VNR III fazės adalimumabo tyrimuose pacientams, sergantiems jaunatviniu idiopatiniu poliartritu, kurių amžius buvo nuo 2 iki < 4 metų.

Kontroliuojamų III fazės adalimumabo klinikinių tyrimų Krono liga ir opiniu kolitu sergantiems pacientams, kurių liga buvo kontroliuojama nuo 4 iki 52 savaičių, ALT padidėjimas ≥ 3 x VNR pasireiškė 0,9 % adalimumabu gydytų pacientų ir 0,9 % kontroliniu metodu gydytų pacientų.

III fazės adalimumabo tyrime su vaikais, sergančiais Krono liga, kurio metu buvo vertinamas dviejų pagal kūno svorį pritaikytų palaikomųjų dozių gydymo režimų saugumas ir efektyvumas po pagal kūno svorį pritaikyto įvadinio gydymo, trukusio iki 52 savaičių, ALT ≥ 3 x VNR padidėjo 2,6 % (5 iš 192) pacientų, 4 iš kurių pradžioje buvo kartu taikomas gydymas imunosupresantais.

Kontroliuojamų III fazės adalimumabo klinikinių tyrimų metu plokšteline psoriaze sergantiems pacientams, kai tyrimo palyginamasis laikotarpis truko nuo 12 iki 24 savaičių, ALT aktyvumo padidėjimas ≥ 3 x VNR pasireiškė 1,8 % adalimumabu gydytų pacientų ir 1,8 % kontroliniu metodu gydytų pacientų.

Vaikams, sergantiems plokšteline psoriaze, adalimumabo III fazės tyrimo metu ALT aktyvumo padidėjimo ≥3 x VNR nepastebėta.

Kontroliuojamuose adalimumabo tyrimuose (kai pradinė dozė 160 mg 0 savaitę ir 80 mg 2 savaitę, pradedant nuo 4 savaitės skiriama po 40 mg kas savaitę) pacientams sergantiems supūliavusiu hidradenitu, esant nuo 12 iki 16 savaičių trukmės kontroliniam laikotarpiui, 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 (kai pradinė dozė 80 mg 0 savaitę, vėliau skiriama po 40 mg kas antrą savaitę, pradedant nuo 1 savaitės) suaugusiems pacientams, sergantiems uveitu, vartojant adalimumabą arba placebą iki 80 savaičių, ekspozicijos medianai esant 166,5 dienos, kai buvo skiriamas adalimumabas, ir 105,0 dienos, kai buvo skiriamas placebas, 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, placebu 1-ą savaitę ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) dozė 2-ą savaitę (N=30), veiksmingumas ir saugumas, ALT koncentracijos padidėjimas ≥ 3 X VNR pasireiškė 1,1 % (1 iš 93) pacientų.

Klinikiniame tyrime dalyvavusiems pacientams, įtrauktiems pagal visas indikacijas, stebimas ALT padidėjimas buvo be simptomų, beveik visais atvejais laikinas ir tęsiant gydymą išnyko. Tačiau preparatui patekus į rinką buvo pranešimų apie kepenų nepakankamumą, taip pat ne tokius sunkius kepenų funkcijų sutrikimus, kurie gali būti prieš kepenų nepakankamumą, tokius kaip hepatitas, įskaitant autoimuninį hepatitą, adalimumabą vartojantiems pacientams.

Kartu skiriamas gydymas azatioprinu ir 6-merkaptopurinu

Suaugusiųjų Krono ligos tyrimai parodė, kad skiriant kombinuotą gydymą adalimumabu kartu su azatioprinu ir 6-merkaptopurinu, su piktybinėmis ligomis ir sunkiomis infekcijomis susijusių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis buvo didesnis nei skiriant 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 nepastebėta dozę ribojančio toksiškumo. Tirtos didžiausios kartotinės intraveninės 10 mg/kg dozės, kurios maždaug 15 kartų viršija rekomenduojamą dozę.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

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

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

Veikimo mechanizmas

Adalimumabas specifiškai jungiasi prie TNF ir neutralizuoja biologinę jo funkciją, blokuodamas sąveiką su p55 ir p75 ląstelės paviršiaus TNF receptoriais.
Adalimumabas taip pat moduliuoja biologinį atsaką, kurį sukelia ar reguliuoja TNF, pvz., adhezijos molekulių, atsakingų už leukocitų migraciją (ELAM-1, VCAM-1 ir ICAM-1, kai IC_{50} – 0,1-0,2 nm), kiekio pokyčius.

Farmakodinaminis poveikis

Po gydymo adalimumabu pastebėta, kad greitai mažėja ūminės fazės uždegimo reaktantų (C

reaktyviojo baltymo (CRB) ir eritrocitų nusėdimo greičio (ENG)) bei serumo citokinų (IL-6) kiekiai lyginant su reumatoidiniu artritu sergančių pacientų pradiniu lygiu. Po adalimumabo vartojimo 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 rodikliai.

Po gydymo adalimumabu CRB koncentracijos greitas mažėjimas buvo stebimas jaunatviniu idiopatiniu poliartritu, Krono liga, opiniu kolitu ir supūliavusiu hidradenitu sergantiems pacientams. Krono liga sergantiems pacientams buvo stebimas žarnyne esančių ląstelių, išskiriančių uždegiminius žymenis, skaičiaus sumažėjimas, įskaitant ženklų TNFα išsiskyrimo sumažėjimą. Žarnyno gleivinės endoskopiniai tyrimai parodė, kad adalimumabu gydomiems pacientams vyksta gleivinės gijimas.

Klinikinis efektyvumas ir saugumas

Reumatoidinis artritas

Visų reumatoidinio artrito klinikinių tyrimų metu adalimumabas buvo tirtas daugiau kaip 3 000 pacientų. Adalimumabo efektyvumas ir saugumas buvo vertinamas penkių randomizuotų, dvigubai koduotų ir gerai kontroliuojamų tyrimų metu. Kai kurie iš jų buvo gydyti iki 120 mėnesių.

I RA tyrimo metu tirtas 271 pacientas (≥18 metų), kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus reumatoidinis artritas ir gydymas bent vienu ligą modifikuojančiu vaistu nuo reumato buvo neefektyvus bei 12,5-25 mg metotreksato (10 mg, jeigu jo netoleravo) dozė kas savaitę veikė nepakankamai efektyviai ir kuriems metotreksato dozė buvo pastovi (10-25 mg kas savaitę). 20 mg, 40 mg ar 80 mg adalimumabo dozė arba placebas buvo skiriami kas antrą savaitę 24 savaites.

II RA tyrimo metu vertinti 544 pacientai (≥18 metų), kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus reumatoidinis artritas, kuriems gydymas bent vienu ligą modifikuojančiu vaistu nuo reumato buvo neefektyvus. 20 mg ar 40 mg adalimumabo dozė buvo švirkščiama į poodį kas antrą savaitę pakaitomis su placebu kas antrą savaitę ar kas savaitę 26 savaites; placebo buvo skiriama kas savaitę tokį pat laikotarpį. Negalima buvo vartoti kitų ligą modifikuojančių vaistų nuo reumato.

III RA tyrimo metu vertinta 619 pacientų (≥18 metų), kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus reumatoidinis artritas ir kuriems nebuvo adekvataus atsako į 12,5 – 25 mg metotreksato dozę arba, kurie netoleravo 10 mg dozės. Šiame tyrime dalyvavo 3 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 dvi savaites pakaitomis su placebo injekcijomis kitas savaites. Pasibaigus pirmosioms 52 savaitėms 457 pacientai buvo įtraukti į atvirą išplėstinės fazės tyrimą, kai 40 mg adalimumabo ir MTX buvo skiriama iki 10 metų kas antrą savaitę.

IV RA tyrimo metu pirmiausiai buvo vertinamas saugumas 636 pacientams (≥18 metų), kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus reumatoidinis artritas. Pacientams buvo leista pasirinkti: arba nevartoti ligą modifikuojančių vaistų nuo reumato, arba toliau tęsti paskirtą gydymą nuo reumato, jei mažiausiai 28 dienas šis gydymas nekeistas. Pacientai buvo gydyti metotreksatu, leflunomidu, hidroksichlorokvinu, sulfasalazinu ir (ar) aukso druskomis. Pacientai buvo atsitiktinai atrinkti vartoti 40 mg adalimumabo ar placebą kas antrą savaitę 24 savaites.

V RA tyrimo metu buvo tiriami 799 suaugę pacientai, kurie nebuvo gydomi metotreksatu, ir kurių ankstyvojo reumatoidinio artrito (vidutinė ligos trukmė – mažiau, negu 9 mėnesiai) forma buvo nuo vidutinio sunkumo iki sunkios. Šiame tyrime buvo įvertintas adalimumabo 40 mg, skiriamo kas antrą savaitę kartu su metotreksatu, adalimumabo 40 mg, skiriamo kas antrą savaitę monoterapijai ir metotreksato monoterapijos veiksmingumas, sumažinant požymius ir simptomus bei sąnarių pakenkimo progresavimo greitį reumatoidinio artrito atveju per 104 savaites. Pasibaigus pirmosioms 104 savaitėms, 497 pacientai buvo įtraukti į atvirąją tyrimo tęstinę fazę, kurios metu 10 metų kas antrą savaitę vartojo po 40 mg adalimumabo.

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 ar 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 tyrimai turėjo papildomus pagrindinius tikslus - 52-ąją savaitę įvertinti ligos progresavimo lėtėjimą (nustatytą remiantis rentgeno tyrimais). III RA tyrimo pagrindinis tikslas taip pat buvo nustatyti pakitusią gyvenimo kokybę.

ACR atsakas

Dalis adalimumabu gydytų pacientų, kuriems stebėtas ACR 20, 50 ir 70 atsakas, buvo pastovi I, II ir III RA tyrimo metu. 40 mg dozės, vartotos kas antrą savaitę, duomenys apibendrinti 8 lentelėje.

8 lentelė. ACR atsakas placebu kontroliuojamų tyrimų metu (pacientų procentas)

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 % N/T	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mėn.		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 kas antrą savaitę.
[c] MTX = metotreksatas.
** p<0,01 adalimumabas lyginant su placebu.

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 lyginant su placebu. III tyrimo metu šis pagerėjimas išliko 52 savaites.

III RA atviro tęstinio tyrimo metu dauguma pacientų, kuriems buvo ACR atsakas, atsaką išlaikė iki 10 metų. Iš 207 pacientų, kuriems atsitiktiniu būdu buvo paskirta 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę, 114 buvo tęsiamas gydymas adalimumabu 5 metus po 40 mg kas antrą savaitę. Tarp jų, 86 (75,4 %) pacientai turėjo ACR 20 atsaką; 72 pacientai (63,2 %) turėjo ACR 50 atsaką; ir 41 pacientas (36 %) turėjo ACR 70 atsaką. Iš 207 pacientų, 81 buvo tęsiamas gydymas adalimumabu 10 metų po 40 mg kas antrą savaitę. Tarp jų, 64 pacientai (79,0 %) turėjo ACR 20 atsaką; 56 pacientai (69,1 %) turėjo ACR 50 atsaką; ir 43 pacientai (53,1 %) turėjo ACR 70 atsaką.

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

I–IV RA tyrimų metu adalimumabu gydyti pacientai pasiekė statistiškai reikšmingą ACR 20 ir 50 atsaką lyginant su placebu, praėjus jau 1–2 savaitėms nuo gydymo pradžios.

V RA tyrimo su ankstyvu reumatoidiniu artritu sergančiais pacientais, kurie anksčiau nebuvo gydyti metotreksatu, metu, po gydymo adalimumabu ir metotreksatu, buvo greitesnis ir reikšmingai stipresnis ACR atsakas, negu po metotrekstato monoterapijos ir adalimumabo monoterapijos 52-ąją savaitę, atsakas išliko iki 104-osios savaitės (žr. 9 lentelę).

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

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

[a] p-reikšmė iš porinio metotreksato monoterapijos palyginimo su adalimumabo / metotreksato kombinuotu gydymu, naudojant *Mann-Whitney U* testą.

[b] p-reikšmė iš porinio adalimumabo monoterapijos palyginimo su adalimumabo / metotreksato kombinuotu gydymu, naudojant *Mann-Whitney U* testą.

[c] p-reikšmė iš porinio adalimumabo monoterapijos palyginimo su metotreksato monoterapija, naudojant *Mann-Whitney U* testą.

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

52 savaitę 42,9 % pacientų, gavusių kombinuotą gydymą adalimumabu ir metotreksatu, pasiekė klinikinę remisiją (DAS 28 < 2,6), lyginant su 20,6 % pacientų, gavusių gydymą metotreksato monoterapija ir 23,4 % pacientų, gavusių gydymą adalimumabo monoterapija. Kombinuotas gydymas adalimumabu ir 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 buvo neseniai diagnozuota nuo vidutinio iki sunkaus reumatoidinio artrito forma. Šis atsakas dvejose monoterapijos grupėse buvo panašus ($p = 0,447$).
Iš 342 asmenų nuo pradžių atsitiktinai paskirtų gauti adalimumabo monoterapiją ar gydymą adalimumabo ir metotreksato deriniu, kurie perėjo į atvirojo tyrimo tęstinę fazę, 171 asmuo užbaigė 10 metų gydymą adalimumabu. Buvo pranešta, kad 109 asmenys (63,7 %) iš jų 10-aisiais metais buvo remisijoje.

Rentgenologinis atsakas

III RA tyrimo metu, kur adalimumabu gydyti pacientai vidutiniškai sirgo reumatoidiniu artritu maždaug 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 ir metotreksatu gydomiems **pacientams šeštą ir** dvyliktą mėnesiais buvo stebimas žymiai mažesnis rentgenologinių požymių progresavimas, negu vienu metotreksatu gydomiems pacientams (žr. 10 lentelę).

Atviro išplėstinio III RA tyrimo metu struktūrinių pažeidimų progresavimo rodiklių sumažėjimas išliko 8 ir 10 metų šiame pacientų pogrupyje. Po 8 metų 81 pacientui iš 207, nuo pradžių gydytų 40 mg adalimumabu kas antrą savaitę buvo atlikti radiologiniai tyrimai. Iš jų, 48 pacientams nenustatyta struktūrinio pažeidimo progresavimo lyginant su pradiniais duomenimis, apibūdinamo, kaip 0,5 ar mažesnis modifikuoto BSI pokytis. Po 10 metų, 79 iš 207 pacientų, nuo pradžių gydytų adalimumabu po 40 mg kas antrą savaitę, buvo tirti radiologiškai. Iš jų, 40 pacientų nebuvo stebėta struktūrinių pažeidimų progresavimo, lyginant su pradiniais duomenimis, modifikuotam BSI esant 0,5 ar mažiau.

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 % pasikliautinasis intervalas[b])	p-dydis
Bendrasis *Sharp* 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% pasikliautinieji intervalai pokyčių rodiklių skirtumams tarp metotreksato ir adalimumabo
[c] remiantis analize
[d] Sąnarinio Tarpo Susiaurėjimas

V RA tyrime rentgenologiškai buvo 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 % pasikliautinasis intervalas)	Adalimumabas N = 274 (95 % pasikliautinasis intervalas)	Adalimumabas / MTX N = 268 (95 % pasikliautinasis intervalas)	p- reikšmė[a]	p- reikšme[b]	p- reikšmė[c]
Bendrasis Sharp 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-reikšmė iš porinio metotreksato monoterapijos palyginimo su adalimumabo / metotreksato kombinuotu gydymu, naudojant *Mann-Whitney U* testą.
[b] p-reikšmė iš porinio adalimumabo monoterapijos palyginimo su adalimumabo / metotreksato kombinuotu gydymu, naudojant *Mann-Whitney U* testą.

[c] p-reikšmė iš porinio adalimumabo monoterapijos palyginimo su metotreksato monoterapija, naudojant *Mann-Whitney U* testą

Po 52 ir 104 gydymo savaičių, pacientų be progresavimo (pasikeitimas nuo pradinės reikšmės pagal modifikuotą bendrąjį *Sharp* indeksą ≤ 0,5) procentinė dalis buvo reikšmingai didesnė kombinuoto gydymo adalimumabu ir metotreksatu grupėje (atitinkamai 63,8 % ir 61,2 %), lyginant 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 atsitiktine tvarka atitinkamai paskirtiems į gydymo vien metotreksatu, vien adalimumabu ir gydymo adalimumabo ir metotreksato deriniu grupes. Atitinkamos pacientų, kuriems atliekant radiografinius tyrimus nebuvo nustatytas progresavimas, proporcijos buvo 31,3 %, 23,7 % ir 36,7 %.

Gyvenimo kokybė ir fizinė funkcija

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė ir fizinė funkcija buvo vertinama naudojant Sveikatos vertinimo klausimyno (*Health Assessment Questionnaire* (HAQ)) neįgalumo indeksą keturių originalių pakankamų ir gerai kontroliuojamų tyrimų metu. Tai buvo iš anksto nustatytas pagrindinis 52 savaičių III RA tyrimo tikslas. Vartojant visas adalimumabo dozes (visus dozavimo režimus) šių keturių tyrimų metu, statistiškai reikšmingai daugiau pagerėjo HAQ neįgalumo indeksas nuo pradinio lygio iki 6 mėn. lyginant su placebu, o III RA tyrimo metu tai stebėta 52-ąją savaitę. Keturių tyrimų metu visų adalimumabo dozių (dozavimo režimų) sveikatos klausimyno trumpos formos (SF 36) rezultatai patvirtino šiuos duomenis, gauti statistiškai reikšmingi fizinio pajėgumo įvertinimo (*physical component summary*, PCS) rezultatai bei statistiškai reikšmingi skausmo ir gyvybingumo skalių įvertinimo rezultatai, kai buvo vartojama 40 mg dozė kas antrą savaitę. Statistiškai reikšmingas nuovargio sumažėjimas, nustatytas pagal funkcinio lėtinių ligų gydymo vertinimo (*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, dauguma pacientų, kuriems pagerėjo fizinė funkcija ir kurie tęsė gydymą, pagerėjimą išlaikė iki atvirojo gydymo 520 savaitės (120 mėnesių). Gyvenimo kokybės pagerėjimas buvo vertinamas iki 156 savaitės (36 mėnesių) ir nustatyta, kad pagerėjimas išliko per tą laikotarpį.

V RA tyrime, HAQ neįgalumo indekso pagerėjimas bei SF 36 fizinis komponentas ryškiau pagerėjo (p < 0,001), taikant kombinuotą gydymą adalimumabu ir metotreksatu, lyginant su metotreksato monoterapija ir adalimumabo monoterapija ir pagerėjimą vertinant 52-ąją savaitę; toks pagerėjimas išliko iki 104-osios savaitės. Tarp 250 asmenų, kurie užbaigė atvirąjį tęstinį tyrimą, fizinės funkcijos pagerėjimas išliko 10 metų gydymo laikotarpiu.

Ašinis spondiloartritas

Ankilozuojantis spondilitas (AS)

Dviejų randomizuotų, 24 savaičių trukmės, dvigubai koduotų, placebu kontroliuojamų tyrimų metu, adalimumabo 40 mg kas antrą savaitę efektyvumas buvo vertintas 393 pacientams, sergantiems aktyviu ankilozuojančiu spondilitu (vidutinis pradinis ligos aktyvumo balas [*Bath* ankilozuojančio spondilito ligos aktyvumo indeksas – *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)] buvo 6,3 visose grupėse), kuriems nebuvo gautas pakankamas atsakas skiriant įprastinį gydymą. Septyniasdešimt devyniems (20,1 %) pacientams kartu buvo skiriama ligą modifikuojančių priešreumatinių vaistų, o trisdešimt septyniems (9,4 %) – gliukokortikoidų. Pasibaigus koduotai tyrimo fazei, atviro tyrimo pratęsimo metu pacientai dar iki 28 savaičių vartojo po 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę į poodį. Asmenys (n = 215, 54,7 %), kuriems 12 ar 16, ar 20 savaitę nebuvo pasiektas ASAS 20 (ankilozuojančio spondilito vertinimo skalė – *Assessments in Ankylosing Spondylitis*), anksčiau laiko pateko į atvirą gydymo adalimumabu 40 mg kas antrą savaitę į poodį fazę, o dvigubai koduotos fazės statistinėje analizėje buvo priskirti grupei, kurioje nebuvo gauta atsako.

Didesnio I AS tyrimo, kuriame dalyvavo 315 pacientų, rezultatai rodo, kad adalimumabu **gydytiems p**acientams statistiškai reikšmingai palengvėjo ankilozuojančio spondilito simptomai lyginant su placebą gavusia grupe. Reikšmingas atsakas pastebėtas 2 savaitę ir išliko 24 savaites (12 lentelė).

12 lentelė. Efektyvus atsakas placebu kontroliuojamame AS tyrime – I tyrime Simptomų palengvėjimas

Atsakas	**Placebas N = 107**	**Adalimumabas N = 208**
ASAS[a] 20		
2 savaitė	16 %	42 %***
12 savaitė	21 %	58 %***
24 savaitė	19 %	51 %***
ASAS 50		
2 savaitė	3 %	16 %***
12 savaitė	10 %	38 %***
24 savaitė	11 %	35 %***
ASAS 70		
2 savaitė	0 %	7 %**
12 savaitė	5 %	23 %***
24 savaitė	8 %	24 %***
BASDAI[b] 50		
2 savaitė	4 %	20 %***
12 savaitė	16 %	45 %***
24 savaitė	15 %	42 %***

***,** statistiškai reikšminga, kai $p < 0,001$, $p < 0,01$ lyginant visas reikšmes adalimumabo ir placebo grupėse 2, 12 ir 24 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 savaitę ir šis atsakas išliko iki 24 savaitės ir pagal SF36, ir pagal Ankilozuojančio spondilito gyvenimo kokybės klausimyną - *Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire* (ASQoL).

Panašūs rezultatai (bet ne visi statistiškai reikšmingi) gauti mažesniame randomizuotame, dvigubai koduotame, placebu kontroliuojamame AS II tyrime, kuriame dalyvavo 82 suaugę pacientai, sergantys aktyviu ankilozuojančiu spondilitu.

Ašinis spondiloartritas be radiologinių AS požymių

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas dviejų atsitiktinių imčių dvigubai koduotų placebu kontroliuojamų tyrimų su pacientais, sergančiais ašiniu spondiloartritu be radiologinių AS požymių (aSpA-brp) (angl. *nr-axSpA, non-radiographic axial spondyloarthritis*) metu. Tyrimo aSpA-brp I metu buvo vertinami pacientai, kuriems buvo aktyvus aSpA-brp. Tyrimas aSpA-brp II buvo gydymo nutraukimo tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys aktyviu aSpA-brp, atviro gydymo adalimumabu metu pasiekę remisiją.

Tyrimas aSpA-brp I

Gydymas adalimumabu, skiriant po 40 mg kas antrą savaitę, buvo vertinamas atsitiktinių imčių dvigubai koduotame placebu kontroliuojamame 12 savaičių trukmės tyrime aSpA-brp I su 185 pacientais, sergančiais aktyviu aSpA-brp (vidutinis pradinis ligos aktyvumo indeksas [Bato ankilozuojančio spondilito ligos aktyvumo indeksas, angl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease*

Activity Index (BASDAI)], buvo 6,4 adalimumabu gydytų pacientų ir 6,5 placebo gavusių pacientų), kuriems buvo stebimas nepakankamas atsakas į gydymą ar netoleravimas ≥ 1 NPUV, **ar kurie turėjo** kontraindikacijų gydymui jais.

Pradiniame taške trisdešimt trys pacientai (18 %) buvo gydomi kartu skiriant ligos eigą modifikuojančius antireumatinius vaistus, o 146 pacientai (79 %) gavo NPUV. Po dvigubai koduoto laikotarpio sekė atviro tyrimo laikotarpis, kurio metu pacientai dar 144 savaites gavo 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę po oda. 12 savaitę gauti rezultatai rodė, kad aSpA-brp simptomai ir požymiai statistiškai reikšmingai palengvėjo adalimumabu gydytų pacientų grupėje, lyginant su placebo grupe (13 lentelė).

13 lentelė. Gydymo veiksmingumo atsakas placebu kontroliuojamame aSpA-brp I tyrime

Dvigubai koduotas tyrimas **Atsakas 12 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***
SPARCCh sakroileinių sąnarių MRT[d,i]	-0,6	-3,2**
SPARCC stuburo MRT[d,j]	-0,2	-1,8**

[a] vertinimas pagal spondiloartrito tarptautinę draugiją, angl. *Assessments in SpondyloArthritis international Society*

[b] Bato ankilozuojančio spondilito ligos aktyvumo indeksas, angl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

[c] ankilozuojančio spondilito ligos aktyvumo balas, angl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*

[d] pokyčių nuo pradinės vertės vidurkis

[e] n=91 placebas ir n=87 adalimumabas

[f] didelio jautrumo C reaktyvinis baltymas (mg/l)

[g] n=73 placebas ir n=70 adalimumabas

[h] Kanados spondiloatrito tyrimų konsorciumas, angl. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*

[i] n=84 placebas ir adalimumabas

[j] n=82 placebas ir n=85 adalimumabas

***, **, * statistiškai reikšmingas skirtumas, p < 0,001, < 0,01, ir < 0,05, atitinkamai, visuose adalimumabo ir placebo palyginimuose.

Tyrimo atviro pratęsimo metu požymių ir simptomų palengvėjimas adalimumabu gydomiems pacientams išliko iki 156 savaitės.

Uždegimo slopinimas

Reikšmingas adalimumabu gydytų pacientų uždegimo požymių, nustatytų didelio jautrumo CRB tyrimu ir abiejų kryžmeninių klubo sąnarių bei stuburo MRT, susilpnėjimas išliko atitinkamai iki 156 savaitės ir 104 savaitės.

Gyvenimo kokybė ir fizinė funkcija

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė ir fizinės funkcijos buvo vertintos naudojantis HAQ-S ir SF-36 klausimynais. Adalimumabu gydomų pacientų HAQ-S bendrasis indeksas ir SF-36 fizinio komponento indeksas (angl. *Physical Component Score, PCS*) 12 savaitę statistiškai reikšmingai

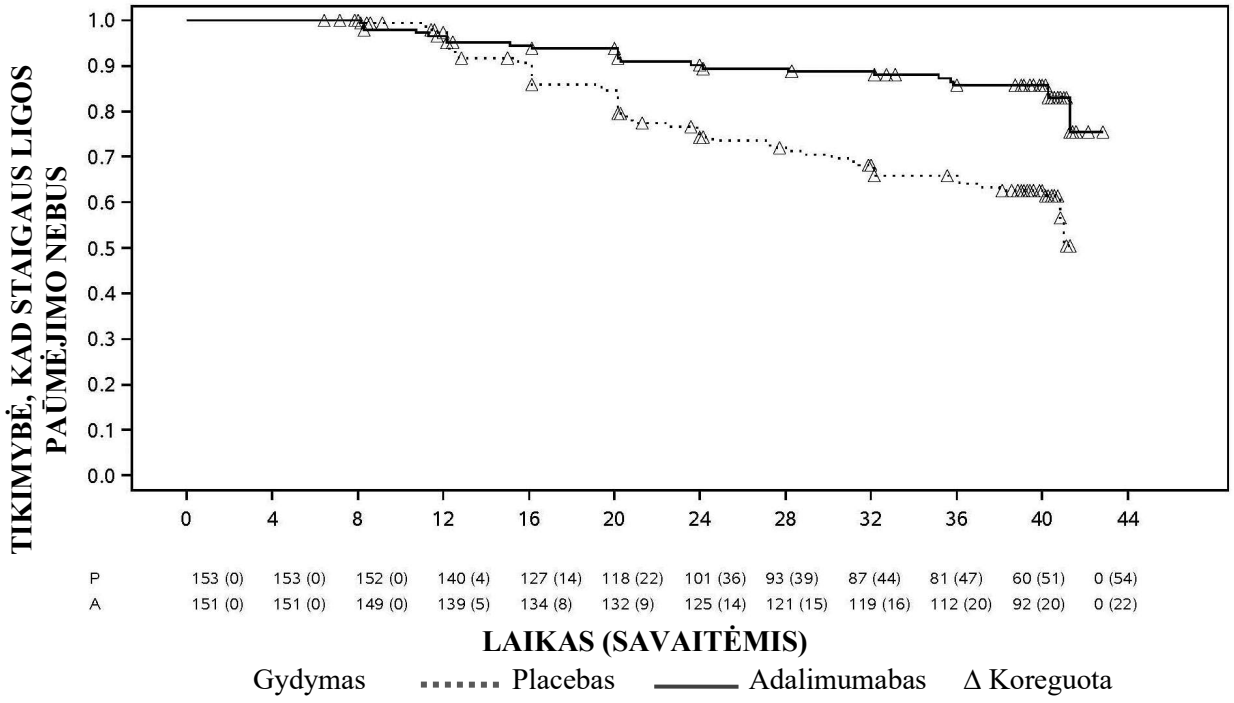
pagerėjo, vertinant pradinius indeksus lyginant su placebo grupe. Su sveikata susijusios gyvenimo kokybės ir fizinės funkcijos pagerėjimas išliko atviro pratęsimo metu iki 156 savaitės.

aSpA-brp II tyrimas

Į atvirą tyrimo aSpA-brp II periodą buvo įtraukti 673 pacientai, sergantys aktyviu aSpA-brp (vidutinis ligos aktyvumas [BASDAI] pradinio įvertinimo metu buvo 7,0), kuriems pasireiškė nepakankamas atsakas į gydymą 2 NVNU arba jie netoleravo gydymo NVNU, ar gydymui NVNU buvo kontraindikacijų. Pacientai 28 savaites buvo gydomi adalimumabu 40 mg kas antrą savaitę. Šiems pacientams taip pat buvo objektyvių sakroileinių sąnarių ar stuburo uždegimo požymių, matomų atlikus MRT, ar buvo padidėjęs dj-CRB kiekis. Pacientai, kurie atvirojo periodo metu pasiekė bent 12 savaičių trukmės ilgalaikę remisiją (n=305) (ASDAS < 1,3 16, 20, 24 ir 28 savaitę), vėliau buvo atsitiktine tvarka paskirti gauti papildomas 40 savaičių dvigubai koduoto placebu kontroliuojamo periodo metu arba tęstinį gydymą adalimumabu 40 mg kas antrą savaitę (n=152), arba gauti placebą (n=153) (bendra tyrimo trukmė – 68 savaitės). Tiriamiesiems, kuriems dvigubai koduoto periodo metu pasireiškė staigus ligos paūmėjimas, buvo suteikta galimybė bent 12 savaičių gauti gelbstimąjį gydymą adalimumabu 40 mg kas antrą savaitę.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems iki 68-osios tyrimo savaitės nepasireiškė staigus ligos paūmėjimas, dalis. Staigus ligos paūmėjimas buvo apibrėžtas kaip ASDAS ≥ 2,1, įvertintas dviejų iš eilės vizitų metu kas keturias savaites. Didesnė adalimumabo gavusių pacientų dalis dvigubai koduoto periodo metu staigaus ligos paūmėjimo, lyginant su placebą gavusiais, nepatyrė (70,4 % lyginant su 47,1 %, p<0,001) (1 pav.)

1 pav.: Kaplan-Meier kreivės, apibendrinančios laiką iki pablogėjimo tyrime aSpA-brp II



Pastaba: P = Placebas (Skaičius tų, kuriems yra rizika (staigiai paūmėjusi liga)); A = Adalimumabas (Skaičius tų, kuriems yra rizika (staigiai paūmėjusi liga)).

Iš 68 pacientų, paskirtų į gydymo nutraukimo grupę, kuriems liga staigiai paūmėjo, 65 užbaigė 12 savaičių trukmės gelbstimąjį gydymą adalimumabu iš kurių 37 (56,9 %) vėl pasiekė remisiją (ASDAS < 1,3) po 12 savaičių atvirojo gydymo atnaujinimo.

Iki 68-osios savaitės be pertraukos adalimumabą gavusiems pacientams pasireiškė statistiškai reikšmingai didesnis aktyvaus aSpA-brp požymių ir simptomų pagerėjimas, lyginant su pacientais, kurie dvigubai koduoto tyrimo periodu buvo paskirti į gydymo nutraukimo grupę (14 lentelė).

14 lentelė. Veiksmingumo atsakas placebu kontroliuojamu tyrimo aSpA-brp II periodu

Dvigubai koduotas tyrimas **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 tarptautinę draugiją (angl. *Assessment of SpondyloArthritis international Society*)
[b] Pradinis įvertinimas yra apibrėžiamas kaip atvirojo gydymo pradinis įvertinimas, kai pacientams yra aktyvi liga.
[c] Ankilozuojančio spondilito ligos aktyvumo balas (angl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*)
[d] Dalinis staigus ligos paūmėjimas apibrėžiamas kaip ASDAS ≥ 1,3, bet < 2,1 dviejų iš eilės vizitų metu.
***, ** Atitinkamai statistiškai reikšmingas skirtumas p < 0,001 ir < 0,01 visiems adalimumabo ir placebo palyginimams.

Psoriazinis artritas

Adalimumabas, po 40 mg kas antrą savaitę, dviejų placebu kontroliuojamų tyrimų metu (I ir II PsA tyrimai) buvo tiriamas su pacientais, kurie sirgo vidutinio aktyvumo ar labai aktyvia psoriazinio artrito forma. I PsA tyrimo, trukusio 24 savaites, metu buvo gydomi 313 suaugusių pacientų, kurių atsakas į gydymą nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo buvo nepakankamas, iš jų – apie 50 % vartojo metotreksatą. II PsA tyrimo trukusio 12 savaičių, metu buvo gydoma 100 pacientų, kuriems gydymas ligą modifikuojančiais vaistais nuo reumato (*LMARV* terapija) buvo nepakankamai veiksmingas. Abu tyrimus baigus, 383 pacientai buvo įtraukti į atvirą tęstinį tyrimą, kurio metu jie vartojo po 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę.

Dėl per mažo ištirtų pacientų skaičiaus, nėra pakankamai adalimumabo veiksmingumo įrodymų, gydant pacientus sergančius į ankilozuojantį spondilitą panašia psoriazine artropatija.

15 lentelė. ACR atsakas placebu kontroliuojamuose psoriazinio artrito tyrimuose (pacientų dalis procentais)

	I PsA tyrimas		II PsA tyrimas	
Atsakas	Placebas N = 162	Adalimumabas N = 151	Placebas N = 49	Adalimumabas N = 51
ACR 20				
12 savaitė	14 %	58 %***	16 %	39 %*
24 savaitė	15 %	57 %***	N/T	N/T
ACR 50				
12 savaitė	4 %	36 %***	2 %	25 %***
24 savaitė	6 %	39 %***	N/T	N/T
ACR 70				
12 savaitė	1 %	20 %***	0 %	14 %*
24 savaitė	1 %	23 %***	N/T	N/T

*** p < 0,001 visiems adalimumabo ir placebo palyginimams
* p < 0,05 visiems adalimumabo ir placebo palyginimams
N/T netaikytina

I PsA tyrimo ACR atsakas buvo panašus, taikant ar netaikant kombinuotą gydymą su **metotreksatu.** ACR atsakas išliko ir atviro tęstinio tyrimo, trukusio iki 136 savaičių, metu.

Rentgenogramos pokyčiai buvo vertinami psoriazinio artrito tyrimų metu. Rankų, riešų ir pėdų rentgenogramos buvo daromos prieš pradedant gydyti, dvigubai koduoto tyrimo etapo, kurio metu pacientai vartojo adalimumabą arba placebą, 24-ąją savaitę ir atviro tyrimo etapo, kurio metu visi tiriamieji vartojo adalimumabą, 48-ąją savaitę. Buvo naudotas modifikuotas Bendrasis *Sharp* indeksas (mBSI), apimantis ir distalinius tarppirštakaulinius sąnarius (šis indeksas nėra identiškas reumatoidinio artrito vertinimui naudojamam BSI).

Atsižvelgiant į mBSI balų pokytį, gydymas adalimumabu, palyginti su placebu, lėtino periferinių sąnarių pažaidos progresavimą, palyginti su pradine reikšme (vidurkis ± SN): 0,8 ± 2,5 placebą vartojusių grupėje (24 savaitę) ir 0,0 ± 1,9 ($p < 0,001$) adalimumabu gydytų grupėje (48 savaitę).

Iš adalimumabu gydytų asmenų, kurių rentgenograma ligos progresavimo nuo tyrimo pradžios iki 48 savaitės nerodė (n = 102), 84 % rentgenograma progresavimo nerodė ir per 144 gydymo savaites. Adalimumabu gydytiems pacientams, palyginti su vartojusiais placebo, 24 savaitę nustatytas statistiškai reikšmingas fizinės funkcijos pagerėjimas, vertinant pagal HAQ ir Sveikatos klausimyno trumpą formą (SF 36). Fizinė funkcija išliko pagerėjusi ir atviro tęstinio tyrimo, trukusio iki 136 savaičių, metu.

Psoriazė

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo tiriamas randomizuotuose, dvigubai koduotuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo lėtine plokšteline psoriaze (apima ≥ 10 % KPP, o psoriazės ploto ir sunkumo indeksas (PPSI) yra ≥ 12 arba ≥ 10) sergantys suaugę pacientai, kuriems buvo numatoma skirti sisteminį gydymą ar fototerapiją. 73 % I ir II psoriazės tyrimuose dalyvavusių pacientų anksčiau buvo skirtas sisteminis gydymas ar fototerapija. Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas taip pat buvo tiriami randomizuotame, dvigubai koduotame tyrime (III psoriazės tyrimas), kuriame dalyvavo suaugę pacientai, sergantys vidutinio sunkumo ar sunkia lėtine plokšteline psoriaze, kartu esant plaštakų ir (arba) pėdų psoriazei, ir kuriems buvo numatoma skirti sisteminį gydymą.

I psoriazės tyrimo (REVEAL) metu per tris gydymo periodus buvo tirta 1 212 pacientų. A periodo metu pacientai gavo placebą arba pradinę 80 mg adalimumabo dozę, po kurios praėjus savaitei, buvo skiriama po 40 mg preparato kas antrą savaitę. Po 16 gydymo savaičių pacientai, pasiekę mažiausiai PPSI 75 atsaką (PPSI rodiklio pagerėjimas – mažiausiai 75 %, lyginant su pradiniu rodikliu), perėjo į B periodą ir, atviros fazės metu, kas antrą savaitę vartojo po 40 mg adalimumabo. Pacientai, kurių atsakas 33 savaitę išliko ≥ PPSI 75, ir kurie A periodo metu atsitiktinės atrankos būdu buvo pakliuvę į gydymo aktyviu preparatu grupę, perėjo į C periodą ir, atsitiktinės atrankos būdu pakliuvo į dar 19 savaičių po 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę vartojusių grupę arba placebą gavusių grupę. Visose gydymo grupėse vidutinis pradinis PPSI rodiklis buvo 18,9, o pradinis "*Physician's Global Assessment*" (PGA) skalės rodiklis svyravo nuo „vidutinio" (įskaitant 53 % subjektų) iki „sunkaus" (41 %) ir „labai sunkaus" (6 %).

II psoriazės tyrime (CHAMPION) buvo palygintas adalimumabo veiksmingumas ir saugumas 271 pacientui, lyginant su metotreksatu (MTX) ir placebu. Pacientai gavo placebą, pradinę MTX 7,5 mg dozę, kuri vėliau iki 12 savaitės buvo didinama iki didžiausios 25 mg dozės, arba pradinę 80 mg adalimumabo dozę, vėliau 16 savaičių (pradedant praėjus savaitei po pradinės dozės paskyrimo) skiriant po 40 mg kas antrą savaitę. Nėra adalimumabą ir MTX lyginančių duomenų ilgesniam nei 16 gydymo savaičių periodui. Pacientams, kurie gavo MTX, pasiekus ≥ PPSI 50 atsako rodiklį 8-ą ir (arba) 12-ą savaitę, dozė nebuvo toliau didinama. Visose gydymo grupėse vidutinis pradinis PPSI rodiklis buvo 19,7, o pradinio PGA rodiklio reikšmės svyravo nuo „lengvų" (< 1 %) iki „vidutinių" (48 %), „sunkių" (46 %) ir iki „labai sunkių" (6 %).

Pacientai, dalyvaujantys visuose II ir III fazės psoriazės tyrimuose, galėjo būti įtraukti į atvirą tęstinį tyrimą, kur adalimumabas buvo skiriamas dar bent 108 papildomas savaites.

I ir II psoriazės tyrimų metu pirminė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems 16-ą savaitę pasiektas PPSI 75 atsakas, lyginant su pradine reikšme, dalis (žr. 16 ir 17 lenteles).

16 lentelė. Ps I tyrimas (REVEAL) – veiksmingumo rezultatai 16-ąją savaitę

	Placebas N=398 n (%)	**Adalimumabas 40 mg 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: švarus / minimalus	17 (4,3)	506 (62,2)[b]
[a] pacientų, pasiekusių PPSI 75 atsaką, procentinė reikšmė buvo apskaičiuota pagal dažnį centre [b] p < 0,001, palyginant adalimumabą ir placebą		

17 lentelė. Ps II tyrimas (CHAMPION) – veiksmingumo rezultatai 16-ąją savaitę

	Placebo N = 53 n (%)	**MTX N = 110 n (%)**	**Adalimumabas 40 mg 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: švarus/minimalus	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) [a, b]
[a] p < 0,001 palyginant adalimumabą ir placebą [b] p < 0,001 palyginant adalimumabą ir metotreksatą [c] p < 0,01 palyginant adalimumabą ir placebą [d] p < 0,05 palyginant adalimumabą ir metotreksatą			

I psoriazės tyrimo metu 28 % pacientų, kuriems gautas atsakas PPSI 75, ir kurie dar kartą pakliuvo į placebo grupę 33 savaitę, stebėtas „adekvataus atsako netekimas“ (PPSI rodiklis po 33 savaitės ir po ar iki 52 savaitės rodė, kad buvo gautas <PPSI 50 atsakas, lyginant su pradiniu rodikliu, kaip mažiausiai 6 taškų PPSI rodiklio padidėjimas, lyginant su 33 savaite), tuo tarpu tai stebėta 5% adalimumabą toliau vartojusių pacientų, p < 0,001. 38 % (25 iš 66) ir 55 % (36 iš 66) pacientų, kurie po pakartotinio patekimo į placebo grupę buvo netekę adekvataus atsako, vėliau, įtraukus juos į atvirą pratęsimo tyrimą, po, atitinkamai, 12 ir 24 pakartotinio gydymo savaičių, vėl pasiekė PPSI 75 atsaką.

233 pacientams, kurie 16-ą ir 33-ią savaitėmis buvo pasiekę PPSI 75, gydymas adalimumabu buvo tęsiamas iki 52 savaitės I psoriazės tyrimo metu ir toliau pratęstas atviro tęstinio tyrimo metu. Po 108-ų papildomų tęstinio tyrimo savaičių (iš viso 160 savaičių) PPSI 75 ir aiškus ar minimalus PGA atsakas buvo stebėtas atitinkamai 74,7 % ir 59,0 % pacientų. Išanalizavus visus pacientus, kurie iš tyrimo pasitraukė dėl nepageidaujamų reiškinių ar nepakankamo gydymo efektyvumo, ar kuriems reikėjo didinti vaisto dozę (šiems pacientams gydymas buvo vertinamas kaip neveiksmingas), PPSI 75 ir švarus ar minimalus PGA atsakas po 108 papildomų atviro tęstinio tyrimo savaičių (iš viso 160 savaičių) buvo atitinkamai 69,6 % ir 55,7 %.

347 pacientai, kuriems buvo gautas stabilus atsakas, dalyvavo gydymo nutraukimo ir pakartotinio gydymo vertinime atviro tęstinio tyrimo metu. Gydymo nutraukimo periodu psoriazės simptomai atsinaujino, laiko iki ligos paūmėjimo (sumažėjo PGA iki vidutinio ar blogesnio) mediana buvo maždaug 5 mėnesiai. Nei vienas iš šių pacientų nepatyrė staigaus ligos paūmėjimo nutraukimo periodu. Iš viso 76,5 % (218 iš 285) pacientų, kurie pateko į pakartotinio gydymo periodą, pasiekė „švarų“ ar „minimalų“ PGA atsaką 16-ą pakartotinio gydymo savaitę, neatsižvelgiant į tai, ar nutraukimo periodu jiems buvo atsinaujinusi liga (69,1 % [123 iš 178] ir 88,8 % [95 iš 107] pacientų,

kuriems atitinkamai paūmėjo ir nepaūmėjo liga gydymo nutraukimo periodu). Pakartotinio gydymo periodu buvo stebėti panašūs saugumo duomenys, kaip ir iki nutraukimo.

Pagal DLQI (angl. *Dermatology Life Quality Index*) skalę buvo stebimas reikšmingas pradinių rodiklių pagerėjimas 16 savaitę, lyginant su placebą gavusiųjų grupėmis (I ir II tyrimai) ir MTX vartojusiųjų grupe (II tyrimas). I tyrime SF - 36 skalės fizinio ir protinio komponentų suminių rodiklių pagerėjimas taip pat buvo reikšmingas, lyginant su placebą gavusių grupe.

Atlikus atvirąjį pratęsimo tyrimą pacientams, kuriems dėl mažesnio kaip 50 % PPSI atsako skiriamos dozės buvo didintos nuo 40 mg kas antrą savaitę iki 40 mg kiekvieną savaitę, atitinkamai 12 ir 24 savaitę PPSI 75 atsakas buvo pasiektas 26,4 % (92 iš 349) ir 37,8 % (132 iš 349) pacientų.

III psoriazės tyrime (REACH) buvo lyginami adalimumabo ir placebo veiksmingumas bei saugumas 72 pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkia lėtine plokšteline psoriaze bei plaštakų ir (arba) pėdų psoriaze. Pacientams buvo skiriama pradinė 80 mg adalimumabo dozė, vėliau – po 40 mg dozė kas antrą savaitę (pradedant po vienos savaitės nuo pradinės dozės skyrimo) arba placebas 16 savaičių. Šešioliktąją savaitę pagal PGA *(Physician Global Assessment* – bendrąjį gydytojo įvertinimą) skalę „švarias“ arba „beveik švarias“ plaštakas ir (arba) pėdas turėjo statistiškai reikšmingai daugiau pacientų, gydytų adalimumabu, lyginant su placebą vartojusiais pacientais (atitinkamai 30,6 % ir 4,3 % [p = 0,014]).

IV psoriazės tyrimo metu buvo lyginamas adalimumabo ir placebo veiksmingumas bei saugumas 217 pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo ir sunki nagų psoriazė. Pacientai, gavę pradinę 80 mg adalimumabo dozę, po to 26 savaites gavo po 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę (pradedant praėjus vienai savaitei nuo pradinės dozės) arba placebą ir toliau atvirai buvo gydomi adalimumabu dar 26 savaites. Nagų psoriazė buvo vertinama pasitelkiant modifikuotą 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]*) bei nagų psoriazės sunkumo indeksą (angl. *Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI]*) (žr. 18 lentelę). Nagų psoriazės gydymas adalimumabu buvo naudingas pacientams, kuriems kartu buvo pažeisti skirtingo dydžio odos plotai (KPP ≥ 10 % (60 % pacientų), KPP < 10 % ir ≥ 5 % (40 % pacientų)).

18 lentelė. IV psoriazės tyrimo veiksmingumo rezultatai 16, 26 ir 52 savaitę

Vertinamoji baigtis	16 savaitė kontroliuojama placebu		26 savaitė kontroliuojama placebu		52 savaitė atviras vartojimas
	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 ir ≥ 2 laipsnio pagerėjimas (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Bendro pirštų nagų NAPSI pokytis procentais (%)	-7,8	-44,2[a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2

[a] p < 0,001, adalimumabą lyginant su placebu

26-tą savaitę adalimumabu gydytiems pacientams dermatologinio gyvenimo kokybės indekso (angl. *Dermatology Life Quality Index [DLQI]*) pagerėjimas buvo statistiškai reikšmingas lyginant su placebu.

Supūliavęs hidradenitas

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo vertinami atsitiktinės atrankos, dvigubo kodavimo, placebu kontroliuojamuose tyrimuose ir atvirame tyrimo pratęsime, kuriuose dalyvavo suaugę pacientai, sergantys vidutinio sunkumo ar sunkiu supūliavusiu hidradenitu (HS – *hidradenitis suppurativa)*, netoleravę, turėję kontraindikacijų arba buvus nepakankamam atsakui į mažiausiai 3 mėnesių trukmės bandomąjį gydymą sisteminiais antibiotikais. HS-I ir HS-II tyrime dalyvavusiems pacientams buvo II ar III stadijos liga pagal *Hurley* ir mažiausiai 3 abscesai arba uždegiminiai mazgeliai.

Tyrime HS-I (PIONEER I) buvo tiriami 307 pacientai, gydyti 2 laikotarpiais. A laikotarpiu pacientai gavo placebą arba adalimumabo pradinę 160 mg dozę 0 savaitę, 80 mg – 2 savaitę ir 40 mg kas savaitę, pradedant nuo 4 savaitės iki 11 savaitės. Tyrimo metu nebuvo leidžiama tuo pat metu vartoti antibiotikų. Po 12 gydymo savaičių pacientai, kurie A laikotarpiu **gydyti adalimumabu, B** laikotarpiu pakartotinės atsitiktinės atrankos būdu buvo suskirstyti į 1–3 gydymo grupes (adalimumabas 40 mg kas savaitę, adalimumabas 40 mg kas antrą savaitę arba placebas nuo 12 iki 35 savaitės). Pacientams, kurie atsitiktinės atrankos būdu A laikotarpiu buvo paskirti gauti placebą, B laikotarpiu buvo paskirta adalimumabas 40 mg kas savaitę.

Tyrime HS-II (PIONEER II) buvo tiriami 326 pacientai, gydyti 2 laikotarpiais. A laikotarpiu pacientai gavo placebą arba adalimumabo pradinę 160 mg dozę 0 savaitę, 80 mg – 2 savaitę ir 40 mg kas savaitę, pradedant nuo 4 savaitės iki 11 savaitės. 19,3 % pacientų tyrimo metu tęsė tyrimo pradžioje pradėtą gydymą geriamaisiais antibiotikais. Po 12 gydymo savaičių pacientai, kurie A laikotarpiu gydyti adalimumabu, B laikotarpiu pakartotinės atsitiktinės atrankos būdu buvo suskirstyti į 1–3 gydymo grupes (adalimumabas 40 mg kas savaitę, adalimumabas 40 mg kas antrą savaitę arba placebas nuo 12 iki 35 savaitės). Pacientams, kurie atsitiktinės atrankos būdu A laikotarpiu buvo paskirti gauti placebą, B laikotarpiu buvo skirtas placebas.

HS-I ir HS-II tyrimuose dalyvavę pacientai galėjo būti išrinkti patekti į atvirą tyrimo pratęsimą, kuriame kas savaitę buvo skiriamas adalimumabas 40 mg. Vidutinė ekspozicija visoje adalimumabo populiacijoje buvo 762 dienos. Visuose trijuose tyrimuose pacientai kasdien naudojo vietinį antiseptinį pavilgą.

<u>*Klinikinis atsakas*</u>

Uždegiminių pažeidimų sumažėjimas ir abscesų pablogėjimo bei nutekamųjų fistulių susidarymo prevencija buvo vertinami, taikant supūliavusio hidradenito klinikinio atsako skalę (HiSCR – angl. *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* – skaičiuojamas bendro abscesų ir uždegiminių mazgelių skaičiaus sumažėjimas bent 50 %, nesant abscesų skaičiaus padidėjimo ir nesant nutekamųjų fistulių skaičiaus padidėjimo nuo pradinio įvertinimo). Su HS susijusio odos skausmo sumažėjimas buvo vertinamas, taikant skaitmeninę vertinimo skalę pacientams, kurie buvo įtraukti į tyrimą su 3 ar daugiau balų pradiniu įvertinimu pagal 11 balų skalę.

12 savaitę reikšmingai didesnis pacientų, gydytų adalimumabu skaičius, palyginti su pacientų, gavusių placebą, skaičiumi, pasiekė HiSCR. 12 savaitę reikšmingai didesniam pacientų, dalyvavusių HS-II tyrime, skaičiui kliniškai reikšmingai susilpnėjo su HS susijęs odos skausmas (žr. 19 lentelę). Adalimumabu gydyti pacientai turėjo reikšmingai mažesnę ligos staigaus paūmėjimo („pliūpsnio“) riziką pradiniu 12 savaičių laikotarpiu.

19 lentelė. Veiksmingumo rezultatai 12 savaitę, I ir II HS tyrimai

	HS-I tyrimas		HS-II tyrimas	
	Placebas	**Adalimumabas 40 mg**	**Placebas**	**Adalimumabas 40 mg**
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 %) ***

* $p < 0,05$,

*** $p < 0,001$, adalimumabas ir placebas

[a] tarp visų atsitiktinės atrankos būdu atrinktų pacientų.

[b] tarp pacientų, kurių su HS susijęs odos skausmo įvertinimas pradinio vertinimo metu buvo ≥ 3, remiantis skaitmenine vertinimo skale 0–10; 0 = jokio odos skausmo, 10 = toks stiprus skausmas, kokį tik galima įsivaizduoti.

Gydymas adalimumabu 40 mg kiekvieną savaitę reikšmingai sumažino abscesų ir nutekamųjų fistulių pablogėjimo riziką. Tarp pacientų, dalyvavusių HS-I ir HS-II tyrimuose, pirmąsias 12 savaičių abscesų ir nutekamųjų fistulių būklė pablogėjo maždaug dvigubai didesniam pacientų skaičiui iš placebo grupės, palyginti su adalimumabu gydytais pacientais (atitinkamai 23,0 % ir 11,4 %, vertinant abscesus, ir 30,0 % bei 13,9 %, vertinant nutekamąsias fistules).

12 savaitę gydytiems pacientams, palyginti su gavusiais placebą, labiau pagerėjo odai specifinė su sveikata susijusi gyvenimo kokybė, įvertinta pagal Dermatologinį gyvenimo kokybės rodiklį (DLQI – angl. *Dermatology Life Quality Index;* HS-I ir HS-II tyrimai), pacientų bendras pasitenkinimas gydymu vaistais, įvertintas pagal Pasitenkinimo gydymu (medikamentiniu) klausimyną (TSQM – angl. *Treatment Satisfaction Questionnaire – Medication;* HS-I ir HS-II tyrimai) ir fizinė sveikata, įvertinta pagal SF-36 fizinio komponento sumos skalę (HS-I tyrimas), palyginti su pradiniu vertinimu.

Iš pacientų, kuriems nustatytas bent jau dalinis atsakas į gydymą adalimumabu 40 mg kas savaitę 12 savaitę, HiSCR vertinimas 36 savaitę buvo aukštesnis tiems pacientams, kuriems tęstas gydymas adalimumabu, vartojant preparato kas savaitę, palyginti su pacientais, kuriems preparato dozavimo dažnis buvo sumažintas iki preparato vartojimo kas antrą savaitę arba kuriems gydymas buvo nutrauktas (žr. 20 lentelę).

20 lentelė. Pacientų[a], pasiekusių HiSCR[b], skaičius 24 ir 36 savaites 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 kas savaitę N = 70**
24 savaitė	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
36 savaitė	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

[a] pacientai, kuriems bent iš dalies pasireiškė atsakas į gydymą adalimumabu 40 mg kas savaitę per 12 savaičių.

[b] pacientams, kurie atitiko protokolui nustatytus kriterijus, vertinant atsako praradimą arba nesant būklės pagerėjimo, buvo nurodyta tyrimų nebetęsti ir jie buvo vertinami kaip pacientai be atsako į gydymą.

Tarp pacientų, kuriems nustatytas bent jau dalinis atsakas po 12 savaičių ir kuriems tęstas gydymas adalimumabu kas savaitę, HiSCR vertinimas po 48 savaičių buvo 68,3 %, o po 96 savaičių buvo 65,1 %. Ilgesnio gydymo adalimumabu, skiriant 40 mg kas savaitę, trukusio 96 savaites metu, nebuvo nustatyta jokių naujų saugumo duomenų.

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

Krono liga

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo vertinamas daugiau kaip 1 500 pacientų, sergančių vidutinio sunkumo ar sunkia Krono liga (Krono ligos aktyvumo indeksas (*angl. Crohn's Disease Activity Index* (CDAI)) ≥ 220 ir ≤ 450) atsitiktinės atrankos, dvigubai koduotuose, placebu kontroliuojamuose tyrimuose. Buvo leista kartu vartoti pastovias aminosalicilatų, kortikosteroidų ir (ar) imunitetą moduliuojančių preparatų dozes ir 80 % pacientų ir toliau vartojo bent vieną iš šių vaistinių preparatų.

Klinikinės remisijos pasiekimas (kai CDAI < 150) buvo vertinamas dviejuose tyrimuose, CD I tyrime (CLASSIC I) ir CD II tyrime (GAIN). CD I tyrime 299 TNF-antagonistais ankščiau negydyti pacientai buvo atsitiktinai suskirstyti į keturias grupes: placebo 0-inę savaitę ir 2-ąją savaitę, 160 mg adalimumabo 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. CD II tyrimo metu 325 pacientai, kuriems nebebuvo atsako į gydymą infliksimabu ar jo netoleravo, atsitiktinai suskirstyti į grupes, kuriose vartojo arba 160 mg adalimumabo 0- inę savaitę ir 80 mg 2-ąją savaitę arba placebo 0-inę savaitę ir 2-ąją savaitę. Pacientai, kuriems iš pat pradžių nebuvo gautas atsakas į gydymą, į tyrimą nebuvo įtraukti ir todėl nebuvo toliau vertinti.

Klinikinės remisijos palaikymas buvo vertinamas CD III tyrime (CHARM). Atvirame CD III tyrime 854 pacientai vartojo 80 mg 0-inę savaitę ir 40 mg 2-ąją savaitę. 4-ąją savaitę pacientai atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes, kuriose vartojo po 40 mg kas antrą savaitę, 40 mg kas savaitę ar placebą, iš viso tyrimas truko 56 savaites. Pacientų, kuriems buvo gautas klinikinis atsakas (CDAI sumažėjo ≥ 70), duomenys 4-ąją savaitę buvo atskirti ir analizuojami atskirai nuo tų pacientų duomenų, kuriems 4-ąją savaitę nebuvo gautas klinikinis atsakas. Laipsniškai mažinti kortikosteroidų dozę buvo leista po 8 savaitės.

CD I ir CD II tyrimuose gautas remisijos pasiekimo ir gauto atsako dažnis pateiktas 21 lentelėje.

21 lentelė. Pasiekta klinikinė remisija ir atsakas (pacientų procentas)

	CD I tyrimas: infliksimabo nevartoję pacientai			**CD II tyrimas: infliksimabą 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-ąją savaitę					
Klinikinė remisija	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinikinis atsakas (PA- 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 dozę vartojusiųjų grupėje.

CD III tyrimo 4-ąją savaitę 58 % (499 / 854) pacientų buvo gautas klinikinis atsakas ir jų **duomenys** vertinti pirminės analizės metu. Iš tų, kuriems buvo gautas klinikinis atsakas 4-ąją savaitę, 48 % buvo anksčiau gydyti TNF-antagonistais. Remisijos palaikymo ir atsako dažnis pateikti 22 lentelėje. Klinikinės remisijos rezultatai buvo sąlyginai pastovūs, nepriklausomai nuo ankstesnio TNF antagonistų vartojimo. 56 savaitę su liga susijęs hospitalizacijų ir chirurginių intervencijų skaičius statistiškai reikšmingai sumažėjo adalimumabu gydytų pacientų grupėje lyginant su placebo grupe.

22 lentelė. Klinikinės remisijos ir atsako palaikymas (pacientų procentas)

	Placebas	**40 mg adalimumabo kas antrą savaitę**	**40 mg adalimumabo kas savaitę**
26-oji savaitė	**N = 170**	**N = 172**	**N = 157**
Klinikinė remisija	17 %	40 %*	47 %*
Klinikinis atsakas (PA-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pacientai, remisijos metu nevartoję steroidų >= 90 dienų[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 (PA-100)	17 %	41 %*	48 %*
Pacientai, remisijos metu nevartoję steroidų >= 90 dienų[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 nebuvo gautas atsakas 4-ąją savaitę, 43 % palaikomąjį gydymą adalimumabu gaunančių pacientų atsakas pasireiškė iki 12-osios savaitės, lyginant su 30 % palaikomąjį gydymą placebu gavusių pacientų. Šie rezultatai rodo, kad kai kuriems pacientams, kuriems atsakas nebuvo gautas iki 4-osios savaitės, gali būti naudinga tęsti palaikomąjį gydymą iki 12-osios savaitės. Gydymą tęsiant ilgiau kaip 12 savaičių, atsako dažnis nėra reikšmingai didesnis (žr. 4.2 skyrių).

117 / 276 pacientų iš I CD (*Crohn's disease*) tyrimo ir 272 / 777 pacientų iš II ir III CD tyrimo buvo stebimi mažiausiai 3 metus atviro gydymo adalimumabu metu. Atitinkamai 88 ir 189 pacientams išliko klinikinė remisija. Klinikinis atsakas (CR-100) išsilaikė atitinkamai 102 ir 233 pacientams.

Gyvenimo kokybė

CD I ir CD II tyrimuose 4-ąją savaitę statistikai reikšmingai pagerėjo ligai specifinio uždegiminės žarnyno ligos klausimyno (angl. *inflammatory bowel disease questionnaire* (IBDQ)) bendrasis balas adalimumabą 80 / 40 mg ir 160 / 80 mg vartojusių pacientų grupėje, lyginant su placebo grupe, taip pat jis pagerėjo 26-ąją ir 56-ąją CD III tyrimo savaitę adalimumabą vartojusių grupėje, lyginant su placebo grupe.

Opinis kolitas

Atsitiktinių imčių dvigubai koduotų placebu kontroliuojamų tyrimų metu buvo vertinamas adalimumabo kartotinių dozių saugumas ir veiksmingumas suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu opiniu kolitu (balų skaičius pagal *Mayo* skalę 6–12 ir tarpinis endoskopijos balas 2–3).

UC-I tyrimo metu buvo atsitiktinai atrinkti 390 TNF-antagonistų nevartojusių pacientų, ir jiems buvo paskirta vartoti arba placebą (0-inę ir 2-ą savaitę) arba 160 mg adalimumabo 0-inę savaitę ir 80 mg 2-ą savaitę, arba 80 mg adalimumabo 0-inę savaitę ir 40 mg 2-ą savaitę. Po 2-os savaitės abiejų adalimumabą vartojusių grupių pacientams vaisto buvo paskirta po 40 mg kas antrą savaitę. Klinikinė remisija (apibūdinama kaip balų skaičius pagal *Mayo* skalę < 2 ir nė vienas tarpinis balas nedidesnis už 1) buvo vertinama 8savaitę.

UC-II tyrimo metu 248 pacientams buvo paskirta 160 mg adalimumabo 0-inę savaitę, 80 mg – 2-ą savaitę ir 40 mg vėliau kas antrą savaitę, o 246 pacientams buvo paskirta vartoti placebą. Pagal klinikinius rezultatus buvo vertinama remisijos pradžia 8-ą savaitę ir remisijos palaikymas – 52-ą 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.

Visų UC-II tyrime dalyvavusių pacientų tyrimų rezultatai pateikiami 23 lentelėje.

23 lentelė. Atsakas, remisija ir gleivinės gijimas UC-II tyrimo metu (pacientų skaičius procentais)

	Placebas	**Adalimumabas 40 mg kas II-ą 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 % *
	(N = 140)	**(N = 150)**
8 ir 52-oji savaitė		
Ilgalaikis atsakas	12 %	24 %**
Ilgalaikė remisija	4 %	8 %*
Ilgalaikis gleivinės gijimas	11 %	19 %*

klinikinės remisijos balas pagal *May*o 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 [RBS (angl. *rectal bleeding subscore)*] sumažėjimas ≥ 1 arba absoliutus RBS lygus 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] tiems, kurie pradžioje vartojo kortikosteroidus

Iš tų pacientų, kuriems klinikinis atsakas nustatytas 8 savaitę, 47 % nustatytas klinikinis atsakas, 29 % – remisija, 41 % sugijusi gleivinė, ir 52 savaitę 20 % buvo ≥ 90 dienų remisijoje be steroidų.

Apie 40 % UC-II tyrime dalyvavusių pacientų ankstesnis gydymas navikų nekrozės faktorių (TNF) antagonistu infliksimabu buvo neveiksmingas. Adalimumabo veiksmingumas šiems pacientams buvo mažesnis, palyginti su pacientais, anksčiau nevartojusiais TNF-antagonistų. Iš tų pacientų, kuriems ankstesnis gydymas TNF-antagonistais buvo neveiksmingas, 52 savaitę 3 % pacientų buvo pasiekta remisija vartojant placebą ir 10 % pacientų buvo pasiekta remisija vartojant adalimumabo.

UC-I ir UC-II tyrimuose dalyvavusieji pacientai galėjo rinktis, ar pereiti į atvirą ilgalaikį tęstinį tyrimą (UC-III). Po 3 metų gydymo adalimumabu 75 % (301 / 402) ir toliau buvo klinikinėje remisijoje 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 gydomų adalimumabu grupėje palyginus su placebo grupe. Adalimumabo grupėje hospitalizacijos dėl visų priežasčių skaičius buvo 0,18 paciento metų palyginus su 0,26 paciento metų placebo grupėje ir atitinkamai hospitalizacijos dėl opinio kolito buvo 0,12 paciento metų palyginus su 0,22 paciento metų.

Gyvenimo kokybė

UC-II tyrime su adalimumabu pagerėjo uždegiminių žarnų ligų klausimyno (IBDQ) balas.

Uveitas

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas suaugusiems pacientams, sergantiems neinfekciniu viduriniu uveitu, užpakaliniu uveitu ir panuveitu, neįskaitant pacientų, kuriems yra izoliuotas priekinis uveitas, buvo vertinamas dviejų atsitiktinių imčių dvigubai koduotų placebu kontroliuojamų tyrimų (UV I ir II) metu. Pacientai gavo pradinę 80 mg placebo arba **adalimumabo dozę ir vėliau kas antrą** savaitę, pradedant nuo kitos savaitės po pradinės dozės, gavo po 40 mg. Kartu buvo leidžiama vartoti pastovias vieno nebiologinio imunosupresanto dozes.

UV I tyrimo metu buvo vertinama 217 pacientų, sergančių aktyviu uveitu nepaisant gydymo kortikosteroidais (per burną vartojamu prednizonu, 10–60 mg per parą). Visi pacientai tyrimo pradžioje gavo standartinę 2 savaičių 60 mg per parą prednizono dozę, o vėliau – privalomą dozės mažinimo grafiką, pagal kurį kortikosteroidų vartojimas visai nutraukiamas iki 15 savaitės.

UV II tyrimo metu buvo vertinami 226 pacientai, sergantys neaktyviu uveitu ir tyrimo pradžioje jiems nuolat reikėjo vartoti kortikosteroidus (per burną vartojamą prednizoną po 10–35 mg per parą) ligai kontroliuoti. Vėliau pacientai privalomai pagal grafiką mažino dozę ir iki 19 savaitės kortikosteroidų vartojimas buvo visai nutrauktas.

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

Pacientai, kurie baigė tyrimus UV I ir UV II, buvo tinkami įtraukimui į nekontroliuojamą, tęstinį, ilgalaikį tyrimą, kurio numatyta pradinė trukmė buvo 78 savaitės. Po 78 savaitės pacientams buvo leista tęsti tyrimui skirtą vaistinį preparatą, iki kol jie galėjo gauti adalimumabo.

Klinikinis atsakas

Abiejų tyrimų rezultatai parodė statistiškai reikšmingą gydymo nesėkmės rizikos sumažėjimą pacientams, gydomiems adalimumabu, palyginti su pacientais, gaunančiais placebą (žr. 24 lentelę). Abu tyrimai parodė ankstyvą ir ilgalaikį adalimumabo poveikį, palyginti su placebu, vertinant gydymo nesėkmės dažnį (žr. 2 pav.).

24 lentelė. Laikas iki gydymo nesėkmės tyrimų UV I ir UV II metu

Analizė gydymas	**N**	**Nesėkmė N (%)**	**Vidutinis laikas iki nesėkmės (mėnesiais)**	**ŠS[a]**	**PI 95 % ŠS[a]**	***p* reikšmė[b]**
Laikas iki gydymo nesėkmės 6 savaitę ar po 6 savaitės tyrimo UV I metu						
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 savaitę ar po 2 savaitės tyrimo UV II metu						
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

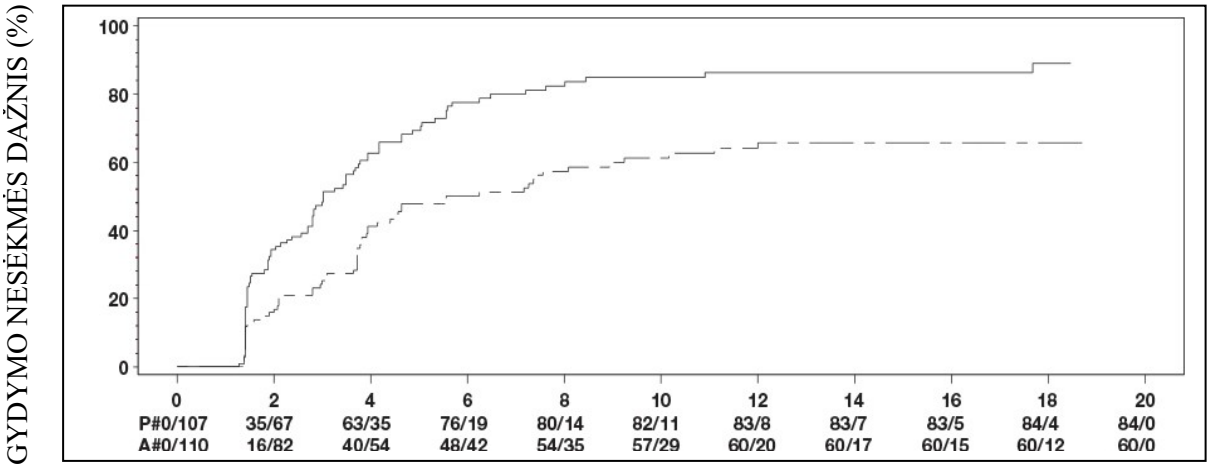
Gydymo nesėkmė 6 savaitę ar vėliau (tyrimo UV I metu) arba 2 savaitę ar vėliau (tyrimo UV II metu) buvo įskaičiuojama kaip įvykis. Pacientų nebedalyvavimas tyrime dėl priežasčių, kitų nei gydymo nesėkmė, buvo cenzūruojamas jų atsisakymo dalyvauti tyrime metu.

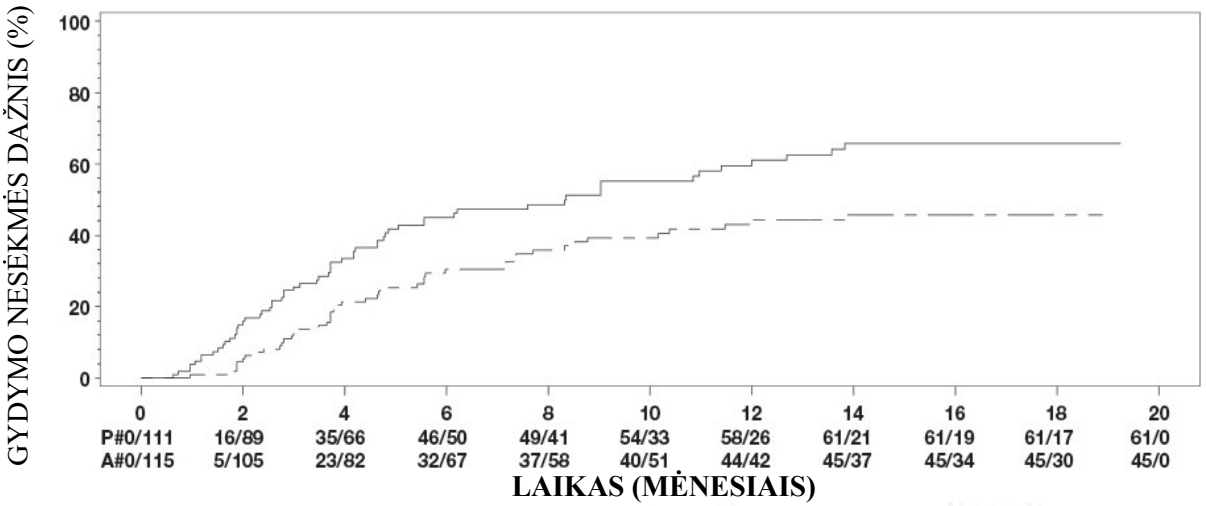
[a] Šansų santykis (ŠS), palyginus adalimumabą ir placebą, vertinant proporcingą šansų regresiją, kai veiksnys yra gydymas.

[b] Dvipusio p vertė iš *log rank* testo.

[c] NA = neapskaičiuojama. Mažiau nei pusei rizikos grupės asmenų nustatytas įvykis.

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





Pastaba: P# = Placebas (įvykių skaičius arba riziką turinčių įvykių skaičius); A# = Adalimumabas (įvykių skaičius arba riziką turinčių įvykių skaičius)

Tyrimo UV I metu statistiškai reikšmingi skirtumai adalimumabo naudai palyginus su placebu buvo pastebėti kiekvienam gydymo nesėkmės komponentui. Tyrimo UV II metu buvo pastebėti tik statistiškai reikšmingi regėjimo aštrumo skirtumai, tačiau kitų komponentų skaičiai buvo palankesni adalimumabui.

Buvo nuspręsta, kad iš 424 tiriamųjų, dalyvavusių ilgalaikiuose nekontroliuojamuose tyrimuose UV I ir UV II, 60 tiriamųjų netinka dalyvauti tyrime (pvz., dėl deviacijų arba dėl kataraktos operacijos ar vitrektomijos kaip antrinės diabetinės retinopatijos komplikacijos) ir jie nebuvo įtraukti į pagrindinę veiksmingumo analizę. Iš 364 likusių pacientų, 269 vertintini pacientai (74 %) pasiekė 78-ąją atvirojo gydymo adalimumabu savaitę. Remiantis stebėjimo duomenimis, 216 (80,3 %) pacientų, kartu vartojantiems ≤ 7,5 mg steroidų dozę per parą, bei 178 (66,2 %) steroidų nevartojantiems pacientams, ligos pasireiškimo nebuvo (nebuvo aktyvių uždegiminių pažeidimų, PK ląstelių laipsnis ≤ 0,5+, SD laipsnis ≤ 0,5+). 88,6 % akių 78 savaitę GKRA pagerėjo arba išliko toks pat (< 5 raidžių pablogėjimas). Duomenys gauti po 78 savaitės buvo panašūs į pateiktus rezultatus, tačiau po to laiko - įtrauktų tiriamųjų skaičius sumažėjo. Tarp pacientų, kurie pasitraukė iš tyrimo, 18 % dalyvavimą tyrime nutraukė dėl nepageidaujamo poveikio reiškinių, 8 % dėl nepakankamo atsako į gydymą adalimumabu.

Gyvenimo kokybė

Abiejuose klinikiniuose tyrimuose buvo vertinamos su regos funkcionavimu susijusios pasekmės, apie kurias pranešė pacientai, naudojant NEI VFQ-25. Adalimumabas skaitine verte buvo pranašesnis vertinant daugumą subskalių, kuriomis tyrimo UV I metu buvo nustatyti statistiškai reikšmingi bendro regėjimo, akių skausmo, artimojo regėjimo, psichikos sveikatos bei bendrojo įvertinimo vidurkio skirtumai, ir bendro regėjimo bei psichikos sveikatos vidurkio skirtumai tyrimo UV II metu. Su regėjimu susijęs poveikis nebuvo pranašesnis, taikant gydymą adalimumabu, palyginus su placebu, skaitinėmis vertėmis vertinant spalvinį regėjimą tyrimo UV I metu ir spalvinį regėjimą, periferinį ir artimąjį regėjimą – tyrimo UV II metu.

Imunogeniškumas

Skiriant gydymą adalimumabu gali susidaryti prieš adalimumabą veikiantys antikūnai.
Prieš adalimumabą veikiančių antikūnų susidarymas yra susijęs su klirenso padidėjimu ir adalimumabo efektyvumo sumažėjimu. Akivaizdžios koreliacijos tarp antiadalimumabo antikūnų buvimo ir nepageidaujamo poveikio pasireiškimo nėra.

Vaikų populiacija

Jaunatvinis idiopatinis artritas (JIA)

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas (JIpA)

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas vaikams, sergantiems aktyviu poliartritu ar jaunatviniu idiopatiniu poliartritu, kuriam būdinga įvairių tipų JIA pradžia (dažniausiai būna poliartritas su teigiamu arba neigiamu reumatoidiniu faktoriumi arba 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 klinikinio tyrimo metu, kuriame dalyvavo 171 vaikas (4–17 metų), sergantis jaunatviniu idiopatiniu poliartritu. Atvirojoje įvadinėje fazėje pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes: gydomus MTX (metotreksatu) ir negydomus metotreksatu. Į metotreksatu negydomų grupę patekę pacientai buvo visai negydyti metotreksatu arba gydymas metotreksatu buvo nutrauktas bent dvi savaites prieš paskiriant tiriamąjį vaistą. Nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo (NVNU) ir (arba) prednizono (≤ 0,2 mg/kg per parą ar daugiausia 10 mg per parą) dozės nebuvo keistos. Atvirosios įvadinės fazės metu visi pacientai gavo nuo 24 mg/m^2 iki 40 mg (maksimaliai) adalimumabo kas antrą savaitę 16 savaičių. Pacientų susiskirstymas pagal amžių ir minimalios, vidutinės ar maksimalios dozės gavimą atvirosios įvadinės fazės metu pateiktas 25 lentelėje.

25 lentelė. Pacientų pasiskirstymas pagal amžių ir atvirojoje įvadinėje tyrimo fazėje gautą adalimumabo dozę

Amžius	Pacientų skaičius tyrimo pradžioje n (%)	Minimali, vidutinė ir maksimali dozės
Nuo 4 iki 7 metų	31 (18,1)	10, 20 ir 25 mg
Nuo 8 iki 12 metų	71 (41,5)	20, 25 ir 40 mg
Nuo 13 iki 17 metų	69 (40,4)	25, 40 ir 40 mg

Pacientai, kuriems buvo *Pediatric ACR 30* atsakas 16-ąją tyrimo savaitę, buvo tinkami suskirstyti atsitiktine tvarka į dvigubai koduoto tyrimo fazę ir gavo arba adalimumabo 24 mg/m^2 (maksimali dozė 40 mg), arba placebą kas antrą savaitę dar 32 savaites arba iki tol, kol liga paūmėjo. Ligos paūmėjimas buvo apibrėžiamas kaip 30% pablogėjimas nuo pradinio lygio 3 iš 6 *Pediatric ACR* pagrindinių kriterijų, 2 aktyvūs sąnariai ir jei 30 % pagerėjo ne daugiau nei 1 iš 6 kriterijų. Po 32 savaičių, arba ligai paūmėjus, pacientai galėjo būti įtraukti į atvirą tyrimo pratęsimo fazę.

26 lentelė. Pediatrinio ACR 30 atsakas JIA tyrime

Grupė	**MTX**		**Be MTX**	
Fazė				
Atviroji įvadinė fazė 16-oji savaitė				
Ped ACR 30 atsakas (n/N)	94,1 % (80 / 85)		74,4 % (64 / 86)	
Efektyvumo duomenys				
Dvigubai koduotas, 32 savaitės	Adalimumabas / MTX (N = 38)	Placebas / MTX (N = 37)	Adalimumabas (N = 30)	Placebas (N = 28)
Liga paūmėjo 32-osios savaitės pabaigoje[a] (n/N)	36,8 % (14 / 38)	64,9 % (24 / 37)[b]	43,3 % (13 / 30)	71,4 % (20 / 28)[c]
Vidutinis laikas iki ligos paūmėjimo	> 32 savaitės	20 savaičių	> 32 savaitės	14 savaičių

[a] Ped ACR 30/50/70 atsakas 48-ąją savaitę reikšmingai didesnis nei placebo grupės pacientams
[b] p = 0,015
[c] p = 0,031

Tarp tų, kuriems atsakas pasireiškė 16-ąją savaitę (n = 144), *Pediatric ACR* 30/50/70/90 atsakas išliko iki šešių metų atvirojo gydymo fazėje tiems, kurie tyrime buvo gydomi adalimumabu. 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 ir ilgiau.

Bendrasis atsakas buvo žymiai geresnis ir rečiau atsirado antikūnų adalimumabo ir MTX deriniu gydytiems pacientams, lyginant su gydytais vien adalimumabu. Turint omenyje šiuos rezultatus, rekomenduojama gydymą Hefiya derinti su metotreksatu arba gydyti vien Hefiya, jei gydymas metotreksatu 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 amžiaus ir vyresni, sveriantys < 15 kg), sergantys vidutiniu ir sunkiu aktyviu JIA poliartritu. Pacientai buvo gydyti ne trumpiau nei 24 savaites, skiriant 24 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto (KPP) vienkartines 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, PedACR30 atsakas atitinkamai buvo 93,5 % ir 90,0 %. Pacientų su PedACR50/70/90 santykis dvyliktą ir dvidešimt ketvirtą savaitę atitinkamai buvo 90,3 % / 61,3 % / 38,7 % ir 83,3 % / 73,3 % / 36,7 %. Iš tų pacientų, kuriems pasiektas atsakas (Pediatrinis ACR 30) 24 savaitę (n=27 iš 30 pacientų), Pediatrinis ACR30 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, dvigubo kodavimo tyrime, kuriame dalyvavo 46 vaikai (nuo 6 iki 17 metų amžiaus), sergantys vidutinio sunkumo su entezitu susijusiu artritu. Pacientai atstitiktiniu būdu 12 savaičių kas antrą savaitę gavo adalimumabą, skiriant jo 24 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto iki maksimalios 40 mg dozės, arba placebą. Po dvigubo kodavimo laikotarpio sekė atviras tyrimo laikotarpis, kurio metu pacientams buvo skiriama adalimumabo po 24 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto iki maksimalios 40 mg dozės kas antrą savaitę, sušvirkščiant po oda, iki papildomų 192 savaičių. Pagrindinis vertinimo kriterijus buvo

procentinis pokytis nuo pagrindinio vertinimo 12 savaitę, nustatant, kiek aktyvių sąnarių buvo pažeista artrito (sąnariai patinę ne dėl deformacijos arba sąnariai, netekę judrumo, kartu su skausmu ir (arba) padidėjusiu jautrumu). Adalimumabą vartojusiems pacientams pagrindinio vertinimo kriterijaus procentinio sumažėjimo vidurkis buvo –62,6 % (procentinio pokyčio mediana –88,9 %), lyginant su placebą vartojusiais pacientais, kurių pagrindinio vertinimo kriterijaus procentinio sumažėjimo vidurkis buvo –11,6 % (procentinio pokyčio mediana –50,0 %). Aktyvių artrito pažeistų sąnarių skaičiaus sumažėjimas išliko per atvirąjį tyrimo laikotarpį iki 156-osios tyrimo savaitės 26 iš 31 (84 %) adalimumabą vartojusių pacientų, kurie liko dalyvauti tyrime. Nors duomenys nebuvo statistiškai reikšmingi, daugumai pacientų buvo pastebėtas klinikinis antrinių vertinimo kriterijų, tokių, kaip entezito pažeistų sričių, jautrių sąnarių skaičiaus, patinusių sąnarių skaičiaus, Pediatrinio ACR 50 atsako ir Pediatrinio 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 įvertinimą (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) ≥ 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 adalimumabą po 0,8 mg/kg kūno svorio 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 atsakas (pvz., PPSI 75) nustatytas didesniam skaičiui atsitiktinai parinktų pacientų, vartojusių adalimumabo 0,8 mg/kg, negu atsitiktinai parinktų 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	Adalimumabas 0,8 mg/kg 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, adalimumabas 0,8 mg/kg, lyginant su MTX
[c] p=0,083, adalimumabas 0,8 mg/kg, lyginant su MTX

Pacientams, kuriems nustatytas PPSI 75 ir PGA įvertinimas „švaru arba minimalus pakenkimas“, buvo nutrauktas gydymas iki 36 savaičių ir jie buvo stebimi, ar liga tebėra kontroliuojama (t. y. ar PGA nepablogėjo bent 2 balais). Po to 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 arba minimalus pakenkimas“ nustatytas 52,6 % (10 iš 19 tiriamųjų).

Atvirajame tyrimo etape rodikliai PPSI 75 ir PGA „švaru arba 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 persikryžiavimu suaugusiesiems ir vaikams, skiriant vaistinio preparato panašiomis dozėmis ar dažniau (žr. 5.2 skyrių).

Krono liga vaikams

Adalimumabas buvo vertintas daugiacentriniame, randomizuotame, 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, sergantys 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) imunomoduliatorius). Tiriamieji taip pat anksčiau galėjo nereaguoti į infliksimabą arba jo netoleruoti.

Visi dalyvaujantys tyrime gavo atvirą įsotinamąją terapiją 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 arba 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 PKLAI (PCDAI) balu ≤ 10.

Klinikinės remisijos ir klinikinio atsako (kai PKLAI sumažėjimas mažiausiai 15 balų, lyginant su pradiniu) rezultatai pateikti 29 lentelėje. Gydymo kortikosteroidais arba imunomoduliatoriais 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 imunomoduliatoriais 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 imunomoduliatoriais nutraukimas[2]	**N=60**	**N=57**	
52 savaitė	30,0 %	29,8 %	0,983
Fistulės remisija[3]	**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 gali būti nutraukiamas ne anksčiau nei 26 savaitę tyrėjo nuožiūra, 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 klinikiniu 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 vaikams tyrime, toliau tęsė dalyvavimą atvirame ilgalaikiame tęstiniame tyrime. Po 5 gydymo adalimumabu metų 74,0 % (37 iš 50) tyrime likusių 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 klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavo 93 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 antagonistais 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 adalimumabo įsotinamąja 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) 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, placebu 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 adalimumabo įsotinamąja 2,4 mg/kg doze (ne daugiau kaip 160 mg) 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*), apibrėžiamas kaip PMS sumažėjimas ≥ 2 balais ir ≥ 30 % nuo pradinės vertės), buvo vienodai atsitiktine tvarka paskirstyti dvigubai koduotam palaikomajam gydymui adalimumabo 0,6 mg/kg (ne didesne kaip 40 mg) 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 placebą, 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-ą 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 40 mg) ir po to toliau atitinkamą palaikomąją dozę.

Veiksmingumo rezultatai

Tyrimo pirminės 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 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-ą savaitę

	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	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)
[a] Adalimumabas 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) 0-ę savaitę, placebas 1-ą savaitę ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) 2-ą savaitę [b] Adalimumabas 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) 0-ę savaitę ir 1-ą savaitę ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) 2-ą savaitę [c] Neįskaičiuojant atviros adalimumabo įsotinamosios 2,4 mg/kg dozės (ne daugiau kaip 160 mg) 0-ę savaitę ir 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) kiekvieną savaitę palaikomosiomis dozėmis (32 lentelė).

32 lentelė. Veiksmingumo rezultatai 52-ą savaitę

	Adalimumabas[a] Ne daugiau 40 mg kas antrą savaitę N=31	**Adalimumabas[b] Ne daugiau 40 mg kas 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] Adalimumabas 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg) kas antrą savaitę [b] Adalimumabas 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg) kiekvieną savaitę [c] Pacientams, kurie pradžioje kartu 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*) (apibrėžiama kaip PUCAI sumažėjimas ≥ 20 balų nuo pradinės vertės) ir klinikinę remisiją pagal PUCAI (apibrėžiamą 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 / 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 40 mg kas antrą savaitę N=31	**Adalimumabas[e] Ne daugiau 40 mg kas 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] Adalimumabas 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) 0-ę savaitę, placebas 1-ą savaitę ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) 2-ą savaitę
[b] Adalimumabas 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) 0-ę savaitę ir 1-ą savaitę ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) 2-ą savaitę
[c] Neįskaičiuojant atviros adalimumabo įsotinamosios 2,4 mg/kg dozės (ne daugiau kaip 160 mg) 0-ę savaitę ir 1-ą savaitę ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) 2-ą savaitę
[d] Adalimumabas 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg) kas antrą savaitę
[e] Adalimumabas 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg) 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-a pastaba. Pacientai, kuriems trūko duomenų 8-ą savaitę, buvo laikomi neatitinkančiais vertinamųjų baigčių.
3-ia 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 palaikomuoju 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 slaugytojo 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

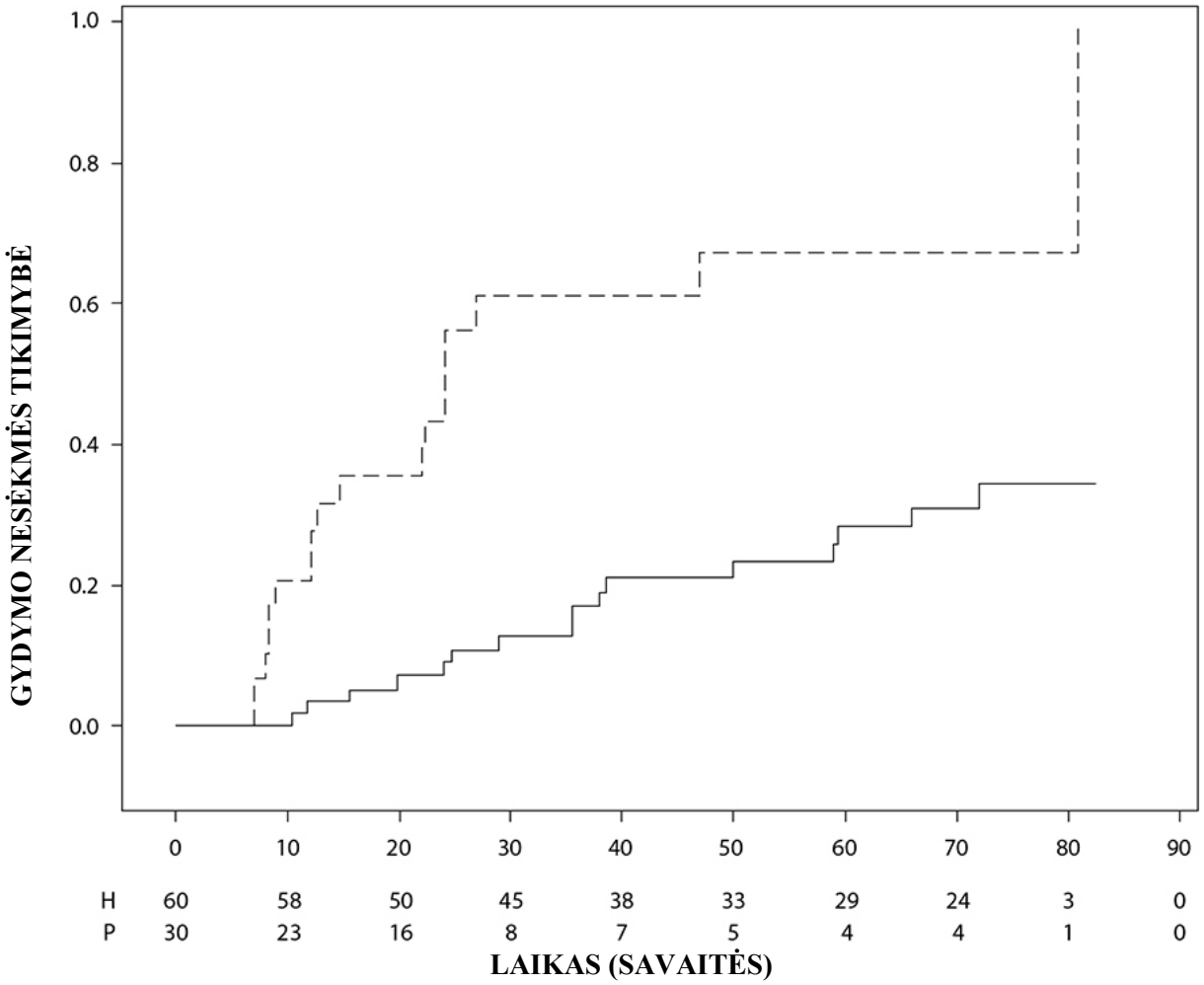
Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas atsitiktinių imčių dvigubai koduoto kontroliuojamo tyrimo su 90-čia vaikų nuo 2 iki < 18 metų, kurie sirgo su aktyviu jaunatviniu idiopatiniu artritu susijusiu neinfekciniu priekiniu uveitu ir kuriems bent 12 savaičių trukmės gydymas metotreksatu buvo neveiksmingas, metu. Pacientai gavo placebą 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 akių ligų išsivystymu arba kartu esančių akių ligų pablogėjimas, neleistinų vaistinių preparatų vartojimas kartu ir ilgalaikis gydymo nutraukimas.

Klinikinis atsakas

Adalimumabas, lyginant su placebu, reikšmingai pailgino laiką iki gydymo nesėkmės (žr. pav. 3, p < 0,0001 iš *log rank* testo). Laiko mediana iki gydymo nesėkmės buvo 24,1 savaitės tiriamiesiems, gydytiems placebu, o 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 placebu, 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 = placebas (riziką turinčių reiškinių skaičius); H = adalimumabas (riziką turinčių reiškinių skaičius).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija ir pasiskirstymas

Sušvirkštos į poodį vienkartinės 40 mg adalimumabo dozės absorbcija ir pasiskirstymas vyksta lėtai. Didžiausia koncentracija serume susidaro praėjus maždaug 5 dienoms po vaisto vartojimo. Absoliutaus adalimumabo biologinio įsisavinimo vidurkis, nustatytas per 3 vienkartinės poodinės 40 mg dozės tyrimus, buvo 64 %. Po vienkartinės intraveninės 0,25–10 mg/kg dozės koncentracija buvo proporcinga dozei. Po 0,5 mg/kg (apie 40 mg) dozės klirensas buvo 11–**15 ml/val.,** pasiskirstymo tūris (Vss) – 5 - 6 litrai ir vidutinis galutinės eliminacijos fazės pusperiodis – apytikriai 2 savaitės. Keliems reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams adalimumabo koncentracija sinoviniame skystyje sudarė 31–96 % koncentracijos serume.

Kai reumatoidiniu artritu (RA) sergantiems pacientams 40 mg adalimumabo buvo švirkščiama į poodį 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 mažiausias lygis serume (esant pusiausvyrinei apykaitai) didėjo apytikriai proporcingai dozei po 20 mg, 40 mg ir 80 mg dozių, vartojamų kas antrą savaitę ir kas savaitę į poodį.

4–17 metų pacientams, sergantiems juveniliniu idiopatiniu poliartritu (JIA), skiriant preparato po 24 mg/m^2 (maksimali dozė 40 mg) po oda kas antrą savaitę, vidutinė pusiausvyrinė mažiausia adalimumabo koncentracija serume (tirta nuo 20 iki 48 savaitės) buvo 5,6 ± 5,6 µg/ml (102 % CV), kai kartu su adalimumabu metotreksato nevartota, ir 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7 % CV), kai kartu vartota metotreksato.

JIpA sergančių 2 – < 4 metų amžiaus arba 4 metų ir vyresnių vaikų, sveriančių < 15 kg, kurie gydyti adalimumabu, skiriant 24 mg/m^2, vidutinė mažiausia adalimumabo koncentracija serume esant pusiausvyrinei apykaitai, skiriant adalimumabą be metotreksato, buvo 6,0 ± 6,1 µg/ml (101 % CV) ir 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2 % CV) kartu vartojant metotreksatą.

6–17 metų pacientams, sergantiems su entezitu susijusiu artritu, skiriant preparato po 24 mg/m^2 (maksimali dozė 40 mg) po oda kas antrą savaitę, vidutinė mažiausia (tirta 24 savaitę) adalimumabo koncentracija serume esant pusiausvyrinei apykaitai, buvo 8,8 ± 6,6 µg/ml, kai adalimumabo vartota be metotreksato, ir 11,8 ± 4,3 µg/ml, kai kartu vartota metotreksato.

Suaugusiems ašiniu spondiloartritu be radiologinių požymių sergantiems pacientams kas antrą savaitę po oda vartojant po 40 mg adalimumabo, vidutinė (±SD) mažiausia pusiausvyrinė adalimumabo koncentracija 68-ąją savaitę buvo 8,0 ± 4,6 µg/ml.

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

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

Suaugusiems pacientams, sergantiems supūliavusiu hidradenitu, po 160 mg adalimumabo dozės 0-nę savaitę ir 80 mg 2-ąją savaitę, 2-ąją ir 4-ąją savaitę pasiekiama mažiausia adalimumabo koncentracija serume būna maždaug 7–8 µg/ml. Gydomiems 40 mg adalimumabo doze kas savaitę, 12–36 savaitę vidutinė mažiausia pusiausvyrinė koncentracija siekė maždaug 8–10 µg/ml.

Adalimumabo ekspozicija paauglių, kuriems yra supūliavęs hidradenitas, organizme buvo prognozuota naudojant populiacijos farmakokinetinį modeliavimą ir imitavimą, remiantis farmakokinetikos rodmenų persikryžiavimu vaikams, sergantiems kitomis ligomis (vaikų psoriaze, jaunatviniu idiopatiniu artritu, Krono liga ir su entezitu susijusiu artritu). Rekomenduojamas vaistinio preparato dozavimas 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 reakcija į gydymą yra nepakankama, gali būti naudinga vartoti suaugusiesiems rekomenduojamą 40 mg dozę kas savaitę.

Krono liga sergantiems pacientams pradiniu periodu, po įsotinamosios 80 mg adalimumabo dozės 0-inę savaitę ir 40 mg adalimumabo dozės 2-ąją savaitę, mažiausia adalimumabo koncentracija serume būna maždaug 5,5 µg/ml. Pradiniu periodu, 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 pusiausvyrinė **mažiausia koncentracija buvo** maždaug 7 µg/ml.

Vaikams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkia Krono liga (KL), atvira įsotinamoji adalimumabo dozė buvo 160 / 80 mg arba 80 / 40 mg 0-inę ir 2-ąją savaitę, priklausomai nuo kūno masės, kai riba yra 40 kg. 4-ąją savaitę pacientai buvo atsitiktine tvarka 1:1 suskirstyti į gydymo grupes – standartinės dozės (40 / 20 mg kas antrą savaitę) arba mažos dozės (20 / 10 mg kas antrą savaitę), priklausomai nuo kūno masės. Vidutinė (± SD) adalimumabo koncentracija serume 4-ąją savaitę buvo 15,7 ± 6,6 µg/ml pacientams ≥ 40 kg (160 / 80 mg) ir 10,6 ± 6,1 µg/ml pacientams < 40 kg (80 / 40 mg).

Pacientai, kurie tęsė atsitiktinės atrankos būdu parinktą gydymą, vidutinė (± SD) adalimumabo koncentracija 52 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 buvo padidinta nuo kas antros savaitės iki kiekvienos savaitės, vidutinė (± SD) adalimumabo koncentracija serume 52-ąją savaitę buvo 15,3 ± 11,4 µg/ml (40 / 20 mg, kas savaitę) ir 6,7 ± 3,5 µg/ml (20 / 10 mg, kas savaitę).

Opiniu kolitu sergantiems pacientams įsotinamoji dozė yra 160 mg adalimumabo 0-inę savaitę, vėliau 2-ą savaitę skiriant 80 mg adalimumabo. Tokiu būdu pradiniu gydymo laikotarpiu adalimumabo koncentracija kraujo serume būna apie 12 µg/ml. Opiniu kolitu sergantiems pacientams, gavusiems palaikomąją 40 mg adalimumabo dozę kas antrą savaitę, vidutinė pusiausvyrinė koncentracija siekė apie 8 µg/ml.

Po poodinės kūno svoriu pagrįstos 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg) dozės injekcijos kas antrą savaitę opiniu kolitu sergantiems vaikams vidutinė pusiausvyrinė mažiausia adalimumabo koncentracija serume buvo 5,01±3,28 µg/ml 52-ą savaitę. Pacientų, kurie vartojo 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg) kiekvieną savaitę, vidutinė (±SN) pusiausvyrinė mažiausia adalimumabo koncentracija serume buvo 15,7±5,60 µg/ml 52-ą savaitę.

Uveitu sergantiems suaugusiems pacientams įsotinamoji dozė yra 80 mg adalimumabo 0-inę savaitę, vėliau pradedant 1-ąja savaite kas antrą savaitę skiriant 40 mg adalimumabo buvo pasiekta maždaug 8–10 µg/ml vidutinė pusiausvyrinė koncentracija.

Adalimumabo ekspozicija uveitu sergančių vaikų organizme buvo prognozuota, naudojant populiacijos farmakokinetinį modeliavimą ir imitavimą, remiantis kryžminiais farmakokinetikos rodmenimis vaikams, sergantiems kitomis ligomis (vaikų psoriaze, jaunatviniu idiopatiniu artritu, Krono liga ir su entezitu susijusiu artritu). Klinikinių įsotinamosios dozės < 6 metų vaikams ekspozicijos duomenų nėra. Prognozuojama ekspozicija rodo, kad neskiriant metotreksato dėl įsotinamosios dozės, pradžioje gali padidėti sisteminė ekspozicija.

Populiacijos farmakokinetikos ir farmakokinetikos / farmakodinamikos modeliavimas ir imitavimas numatė panašią adalimumabo ekspoziciją ir veiksmingumą pacientams, vartojantiems 80 mg kas antrą savaitę, ir tiems, kurie vartojo po 40 mg kas savaitę (įskaitant pacientus, sergančius RA, supūliavusiu hidradenitu, OK, KL ar 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 idiopatiniu artritu (jaunatviniu idiopatiniu poliartritu ir su entezitu susijusiu artritu) sergantys pacientai, duomenimis buvo nustatytas ekspozicijos ir atsako santykis tarp preparato koncentracijos kraujo plazmoje ir PedACR 50 atsako. Adalimumabo koncentracija kraujo plazmoje, kuri sukelia pusę didžiausios PedACR 50 atsako tikimybės (EC50), buvo 3 µg/ml (95 % pasikliautinasis intervalas: 1–6 µg/ml).

Ekspozicijos-atsako santykis tarp adalimumabo koncentracijos ir veiksmingumo vaikų, sergančių sunkia lėtine plokšteline psoriaze, organizme buvo nustatytas 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, kartu su panašiu EC50, kuris buvo maždaug 4,5 µg/ml (95 % pasikliaujamasis intervalas: atitinkamai 0,4–47,6 ir 1,9–10,5).

Eliminacija

Populiacinės 1 300 RA sergančių pacientų farmakokinetikos tyrimai parodė, kad, didėjant kūno svoriui, adalimumabo klirensas turi tendenciją didėti. Atsižvelgus į kūno svorio skirtumus, paaiškėjo, kad lytis ir amžius turėjo mažai įtakos adalimumabo klirensui. Laisvojo adalimumabo (nesusijungusio su antiadalimumabo antikūnais, AAA) koncentracija serume buvo mažesnė pacientams, kuriems nustatyta AAA.

Kepenų arba inkstų funkcijos sutrikimas

Nėra atliktų adalimumabo tyrimų pacientams, kuriems yra sutrikusi kepenų arba inkstų veikla.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

Toksiškumo embriono-vaisiaus vystymuisi / perinataliniam vystymuisi tyrimai buvo atlikti su cynomolgus beždžionėmis, kurioms duota 0 mg/kg, 30 mg/kg ir 100 mg/kg (9–17 beždžionių grupėje) ir nebuvo nustatyta, kad adalimumabas darytų žalingą poveikį vaisiui. Nei kancerogeniškumo tyrimai, nei standartiniai vaisingumo ir ponatalinio toksiškumo įvertinimo tyrimai su adalimumabu neatlikti, nes nebuvo tinkamų modelių antikūnams, kuriems būdingas ribotas kryžminis reaktyvumas su graužikų TNF ir neutralizuojančių antikūnų pas graužikus atsiradimas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Adipo rūgštis
Manitolis (E 421)
Polisorbatas 80 (E 433)
Vandenilio chlorido rūgštis (pH koregavimui) (E 507)
Natrio hidroksidas (pH koregavimui) (E 524)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

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

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

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

Vienas Hefiya užpildytas švirkštas ar užpildytas švirkštiklis gali būti laikomas ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje ne daugiau kaip 42 dienas. Užpildytas švirkštas ar užpildytas švirkštiklis turi būti apsaugotas nuo šviesos ir turi būti sunaikintas, jei bus nepanaudotas per 42 dienas.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Hefiya 20 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

0,2 ml tirpalo vienkartiniame skaidriame I tipo stiklo švirkšte su guminiu kamščiu (iš brombutilo gumos) ir nerūdijančiojo plieno 29 dydžio adata su pirštų atrama, guminiu adatos dangteliu (iš termoplastinio elastomero) ir plastmasiniu stūmokliu.

Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 2 (2 pakuotės po 1) užpildyti švirkštai.

Hefiya 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
0,4 ml tirpalo vienkartiniame skaidriame I tipo stiklo švirkšte su guminiu kamščiu (iš brombutilo gumos) ir nerūdijančiojo plieno 29 dydžio adata su automatiniu adatos apsauginiu gaubtu, pirštų atrama, guminiu adatos dangteliu (iš termoplastinio elastomero) ir plastmasiniu stūmokliu.

Pakuotėje yra 1 arba 2 užpildyti švirkštai lizdinėje plokštelėje
Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 6 (3 pakuotės po 2) užpildyti švirkštai lizdinėje plokštelėje

Hefiya 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

0,4 ml tirpalo vienkartiniame užpildytame švirkšte, kuris sumontuotas trikampio formos švirkštiklyje su permatomu langeliu ir etikete. Švirkštiklio viduje esantis švirkštas yra pagamintas iš I tipo stiklo su nerūdijančiojo plieno 29 dydžio adata, vidiniu guminiu adatos dangteliu (iš termoplastinio elastomero) ir guminiu kamščiu (iš brombutilo gumos).

Pakuotėje yra 1, 2 arba 4 užpildyti švirkštikliai
Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 6 (3 pakuotės po 2) užpildyti švirkštikliai

Hefiya 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

0,8 ml tirpalo vienkartiniame skaidriame I tipo stiklo švirkšte su guminiu kamščiu (iš brombutilo gumos) ir nerūdijančiojo plieno 29 dydžio adata su automatiniu adatos apsauginiu gaubtu, pirštų atrama, guminiu adatos dangteliu (iš termoplastinio elastomero) ir plastmasiniu stūmokliu.

Pakuotėje yra 1 arba 2 užpildyti švirkštai lizdinėje plokštelėje

Hefiya 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

0,8 ml tirpalo vienkartiniame užpildytame švirkšte, kuris sumontuotas trikampio formos švirkštiklyje su permatomu langeliu ir etikete. Švirkštiklio viduje esantis švirkštas yra pagamintas iš I tipo stiklo su nerūdijančiojo plieno 29 dydžio adata, vidiniu guminiu adatos dangteliu (iš termoplastinio elastomero) ir guminiu kamščiu (iš brombutilo gumos).

Pakuotėje yra 1, 2 arba 3 užpildyti švirkštikliai

Gali būti tiekiamos ne visų tipų ir dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Išsamią naudojimo instrukciją žr. pakuotės lapelio 7 skyriuje „Naudojimo instrukcijos“.

7. REGISTRUOTOJAS

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

Hefiya 20 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

EU/1/18/1287/019

Hefiya 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

EU/1/18/1287/012
EU/1/18/1287/013
EU/1/18/1287/014

Hefiya 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

EU/1/18/1287/015
EU/1/18/1287/016
EU/1/18/1287/017
EU/1/18/1287/018

Hefiya 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

EU/1/18/1287/008
EU/1/18/1287/009

Hefiya 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

EU/1/18/1287/010
EU/1/18/1287/011
EU/1/18/1287/020

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2018 m. liepos 26 d
Paskutinio perregistravimo data 2023 m. vasario 6 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 GAMINTOJAI IR GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojų pavadinimai ir adresai

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austrija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Kolodvorska Cesta 27
1234 Mengeš
Slovėnija

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austrija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austrija

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 santraukos“ 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 numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos 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 kortelėse pateikti šie pagrindiniai elementai:

  - infekcijos, įskaitant tuberkuliozę
  - vėžys
  - nervų sistemos problemos
  - skiepijimų rizika.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

VIENETO PAKUOTĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hefiya 20 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
adalimumabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 0,4 ml užpildytame švirkšte yra 20 mg adalimumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: adipo rūgštis, citrinų rūgšties monohidratas, natrio chloridas, manitolis, polisorbatas 80, vandenilio chlorido rūgštis, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
20 mg/0,4 ml
2 užpildyti švirkštai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
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

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

Užpildytus švirkštus 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austrija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1287/007 2 užpildyti švirkštai

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. IŠDAVIMO TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Hefiya 20 mg/0,4 ml

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 JUOSTELIŲ

UŽRAŠAS ANT LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hefiya 20 mg injekcija
adalimumab

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

SANDOZ

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

4. SERIJOS NUMERIS

Serija:

5. KITA

s.c.
20 mg/0,4 ml

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

ŠVIRKŠTO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hefiya 20 mg injekcija
adalimumab
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

4. SERIJOS NUMERIS

Serija:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

0,4 ml

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

SUDĖTINĖS PAKUOTĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ (ĮSKAITANT MĖLYNĄJĮ LANGELĮ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hefiya 20 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
adalimumabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 0,2 ml užpildytame švirkšte yra 20 mg adalimumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: adipo rūgštis, manitolis, polisorbatas 80, vandenilio chlorido rūgštis, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
20 mg/0,2 ml

Sudėtinė pakuotė: 2 (2 pakuotės po 1) užpildyti švirkštai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
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

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

Užpildytus švirkštus 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austrija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1287/019 2 užpildyti švirkštai (2 pakuotės po 1)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. IŠDAVIMO TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Hefiya 20 mg/0,2 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

SUDĖTINĖS PAKUOTĖS VIDINĖ DĖŽUTĖ (BE MĖLYNOJO LANGELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hefiya 20 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
adalimumabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 0,2 ml užpildytame švirkšte yra 20 mg adalimumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: adipo rūgštis, manitolis, polisorbatas 80, vandenilio chlorido rūgštis, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
20 mg/0,2 ml
1 užpildytas švirkštas

Sudėtinės pakuotės dalis, negali būti parduodama atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
Vienkartiniam vartojimui.

Atidaryti čia

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

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

Užpildytą 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austrija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1287/019 2 užpildyti švirkštai (2 pakuotės po 1)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. IŠDAVIMO TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Hefiya 20 mg/0,2 ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

ŠVIRKŠTO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hefiya 20 mg injekcija
adalimumab
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

4. SERIJOS NUMERIS

Serija:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

0,2 ml

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

VIENETO PAKUOTĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hefiya 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: adipo rūgštis, citrinų rūgšties monohidratas, natrio chloridas, manitolis, polisorbatas 80, vandenilio chlorido rūgštis, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
40 mg/0,8 ml

1 užpildytas švirkštas

2 užpildyti švirkštai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
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

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
Užpildytus švirkštus 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austrija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1287/001 1 užpildytas švirkštas
EU/1/18/1287/002 2 užpildyti švirkštai

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. IŠDAVIMO TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Hefiya 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

SUDĖTINĖS PAKUOTĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ (ĮSKAITANT MĖLYNĄJĮ LANGELĮ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hefiya 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: adipo rūgštis, citrinų rūgšties monohidratas, natrio chloridas, manitolis, polisorbatas 80, vandenilio chlorido rūgštis, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
40 mg/0,8 ml

Sudėtinė pakuotė: 6 (3 pakuotės po 2) užpildyti švirkštai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
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

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

Užpildytus švirkštus 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austrija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1287/003 6 užpildyti švirkštai (3 pakuotės po 2)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. IŠDAVIMO TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Hefiya 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

SUDĖTINĖS PAKUOTĖS VIDINĖ DĖŽUTĖ (BE MĖLYNOJO LANGELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hefiya 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: adipo rūgštis, citrinų rūgšties monohidratas, natrio chloridas, manitolis, polisorbatas 80, vandenilio chlorido rūgštis, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
40 mg/0,8 ml

2 užpildyti švirkštai

Sudėtinės pakuotės dalis, negali būti parduodami atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
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

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

Užpildytus švirkštus 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austrija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1287/003 6 užpildyti švirkštai (3 pakuotės po 2)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. IŠDAVIMO TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Hefiya 40 mg/0,8 ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA JUOSTELIŲ

UŽRAŠAS ANT LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hefiya 40 mg injekcija
adalimumab

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

SANDOZ

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

4. SERIJOS NUMERIS

Serija:

5. KITA

s.c.
40 mg/0,8 ml

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

ŠVIRKŠTO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hefiya 40 mg injekcija
adalimumab
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

4. SERIJOS NUMERIS

Serija:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

0,8 ml

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

VIENETO PAKUOTĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hefiya 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
adalimumabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 0,8 ml užpildytame švirkštiklyje yra 40 mg adalimumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: adipo rūgštis, citrinų rūgšties monohidratas, natrio chloridas, manitolis, polisorbatas 80, vandenilio chlorido rūgštis, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
40 mg/0,8 ml

1 užpildytas švirkštiklis (SensoReady)

2 užpildyti švirkštikliai (SensoReady)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
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

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštiklį laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
Užpildytus švirkštiklius 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austrija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1287/004 1 užpildytas švirkštiklis
EU/1/18/1287/005 2 užpildyti švirkštikliai

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. IŠDAVIMO TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Hefiya 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

SUDĖTINĖS PAKUOTĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ (ĮSKAITANT MĖLYNĄJĮ LANGELĮ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hefiya 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
adalimumabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 0,8 ml užpildytame švirkštiklyje yra 40 mg adalimumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: adipo rūgštis, citrinų rūgšties monohidratas, natrio chloridas, manitolis, polisorbatas 80, vandenilio chlorido rūgštis, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
40 mg/0,8 ml

Sudėtinė pakuotė: 6 (3 pakuotės po 2) užpildyti švirkštikliai (SensoReady)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
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

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

Užpildytus švirkštiklius 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austrija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1287/006 6 užpildyti švirkštikliai (3 pakuotės po 2)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. IŠDAVIMO TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Hefiya 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

SUDĖTINĖS PAKUOTĖS VIDINĖ DĖŽUTĖ (BE MĖLYNOJO LANGELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hefiya 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
adalimumabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 0,8 ml užpildytame švirkštiklyje yra 40 mg adalimumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: adipo rūgštis, citrinų rūgšties monohidratas, natrio chloridas, manitolis, polisorbatas 80, vandenilio chlorido rūgštis, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
40 mg/0,8 ml

2 užpildyti švirkštikliai (SensoReady)

Sudėtinės pakuotės dalis, negali būti parduodami atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
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

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

Užpildytus švirkštiklius 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austrija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1287/006 6 užpildyti švirkštikliai (3 pakuotės po 2)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. IŠDAVIMO TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Hefiya 40 mg/0,8 ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

ŠVIRKŠTIKLIO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Hefiya 40 mg injekcija
adalimumab
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

0,8 ml

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

VIENETO PAKUOTĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hefiya 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
adalimumabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 0,4 ml užpildytame švirkšte yra 40 mg adalimumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: adipo rūgštis, manitolis, polisorbatas 80, vandenilio chlorido rūgštis, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
40 mg/0,4 ml

1 užpildytas švirkštas
2 užpildyti švirkštai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
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

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
Užpildytus švirkštus 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austrija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1287/012 1 užpildytas švirkštas
EU/1/18/1287/013 2 užpildyti švirkštai

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. IŠDAVIMO TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Hefiya 40 mg/0,4 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

SUDĖTINĖS PAKUOTĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ (ĮSKAITANT MĖLYNĄJĮ LANGELĮ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hefiya 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
adalimumabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 0,4 ml užpildytame švirkšte yra 40 mg adalimumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: adipo rūgštis, manitolis, polisorbatas 80, vandenilio chlorido rūgštis, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
40 mg/0,4 ml

Sudėtinė pakuotė: 6 (3 pakuotės po 2) užpildyti švirkštai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
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

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

Užpildytus švirkštus 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austrija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1287/014 6 užpildyti švirkštai (3 pakuotės po 2)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. IŠDAVIMO TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Hefiya 40 mg/0,4 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

SUDĖTINĖS PAKUOTĖS VIDINĖ DĖŽUTĖ (BE MĖLYNOJO LANGELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hefiya 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
adalimumabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 0,4 ml užpildytame švirkšte yra 40 mg adalimumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: adipo rūgštis, manitolis, polisorbatas 80, vandenilio chlorido rūgštis, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
40 mg/0,4 ml

2 užpildyti švirkštai
Sudėtinės pakuotės dalis, negali būti parduodami atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
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

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

Užpildytus švirkštus 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austrija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1287/014 6 užpildyti švirkštai (3 pakuotės po 2)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. IŠDAVIMO TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Hefiya 40 mg/0,4 ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA JUOSTELIŲ

UŽRAŠAS ANT LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hefiya 40 mg injekcija
adalimumab

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

SANDOZ

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

4. SERIJOS NUMERIS

Serija:

5. KITA

s.c.
40 mg/0,4 ml

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

ŠVIRKŠTO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hefiya 40 mg injekcija
adalimumab
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

4. SERIJOS NUMERIS

Serija:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

0,4 ml

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

VIENETO PAKUOTĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hefiya 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
adalimumabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 0,4 ml užpildytame švirkštiklyje yra 40 mg adalimumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: adipo rūgštis, manitolis, polisorbatas 80, vandenilio chlorido rūgštis, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
40 mg/0,4 ml

1 užpildytas švirkštiklis (SensoReady)

2 užpildyti švirkštikliai (SensoReady)
4 užpildyti švirkštikliai (SensoReady)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
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

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštiklį laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
Užpildytus švirkštiklius 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austrija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1287/015 1 užpildytas švirkštiklis
EU/1/18/1287/016 2 užpildyti švirkštikliai
EU/1/18/1287/017 4 užpildyti švirkštikliai

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. IŠDAVIMO TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Hefiya 40 mg/0,4 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

SUDĖTINĖS PAKUOTĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ (ĮSKAITANT MĖLYNĄJĮ LANGELĮ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hefiya 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
adalimumabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 0,4 ml užpildytame švirkštiklyje yra 40 mg adalimumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: adipo rūgštis, manitolis, polisorbatas 80, vandenilio chlorido rūgštis, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
40 mg/0,4 ml

Sudėtinė pakuotė: 6 (3 pakuotės po 2) užpildyti švirkštikliai (SensoReady)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
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

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

Užpildytus švirkštiklius 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austrija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1287/018 6 užpildyti švirkštikliai (3 pakuotės po 2)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. IŠDAVIMO TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Hefiya 40 mg/0,4 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

SUDĖTINĖS PAKUOTĖS VIDINĖ DĖŽUTĖ (BE MĖLYNOJO LANGELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hefiya 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
adalimumabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 0,4 ml užpildytame švirkštiklyje yra 40 mg adalimumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: adipo rūgštis, manitolis, polisorbatas 80, vandenilio chlorido rūgštis, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
40 mg/0,4 ml

2 užpildyti švirkštikliai (SensoReady)

Sudėtinės pakuotės dalis, negali būti parduodami atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
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

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

Užpildytus švirkštiklius 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austrija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1287/018 6 užpildyti švirkštikliai (3 pakuotės po 2)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. IŠDAVIMO TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Hefiya 40 mg/0,4 ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

ŠVIRKŠTIKLIO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Hefiya 40 mg injekcija
adalimumab
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

0,4 ml

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

VIENETO PAKUOTĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hefiya 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
adalimumabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 0,8 ml užpildytame švirkšte yra 80 mg adalimumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: adipo rūgštis, manitolis, polisorbatas 80, vandenilio chlorido rūgštis, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
80 mg/0,8 ml

1 užpildytas švirkštas
2 užpildyti švirkštai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
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

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
Užpildytus švirkštus 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austrija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1287/008 1 užpildytas švirkštas
EU/1/18/1287/009 2 užpildyti švirkštai

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. IŠDAVIMO TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Hefiya 80 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

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA JUOSTELIŲ

UŽRAŠAS ANT LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hefiya 80 mg injekcija
adalimumab

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

SANDOZ

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

4. SERIJOS NUMERIS

Serija:

5. KITA

s.c.
80 mg/0,8 ml

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

ŠVIRKŠTO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hefiya 80 mg injekcija
adalimumab
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

4. SERIJOS NUMERIS

Serija:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

0,8 ml

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

VIENETO PAKUOTĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hefiya 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
adalimumabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 0,8 ml užpildytame švirkštiklyje yra 80 mg adalimumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: adipo rūgštis, manitolis, polisorbatas 80, vandenilio chlorido rūgštis, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
80 mg/0,8 ml

1 užpildytas švirkštiklis (SensoReady)
2 užpildyti švirkštikliai (SensoReady)
3 užpildyti švirkštikliai (SensoReady)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
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

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštiklį laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
Užpildytus švirkštiklius 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austrija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1287/010 1 užpildytas švirkštiklis
EU/1/18/1287/011 2 užpildyti švirkštikliai
EU/1/18/1287/020 3 užpildyti švirkštikliai

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. IŠDAVIMO TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Hefiya 80 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

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

ŠVIRKŠTIKLIO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Hefiya 80 mg injekcija
adalimumab
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

0,8 ml

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Hefiya 20 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
adalimumabas (*adalimumabum*)
20 mg/0,4 ml

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš vaikui pradedant vartoti šį vaistą, nes jame pateikiama svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Gydytojas Jums įteiks **Paciento Priminimo Kortelę**, kurioje yra svarbios informacijos apie saugumo priemones. Apie tai reikia žinoti prieš pradedant vaikui vartoti Hefiya ir gydantis šiuo vaistu. Šią **Paciento Priminimo Kortelę** turėkite su savimi ar savo vaiku, kol vaikas yra gydomas Hefiya ir 4 mėnesius po paskutinės Hefiya injekcijos Jūsų vaikui.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į 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 gydytoją arba vaistininką (Žr. 4 skyrių).

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Hefiya ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš jūsų vaikui vartojant Hefiya
3. Kaip vartoti Hefiya
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Hefiya
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Naudojimo instrukcijos

1. Kas yra Hefiya ir kam jis vartojamas

Hefiya veiklioji medžiaga yra adalimumabas. Tai vaistas, veikiantis organizmo imuninę (apsaugos) sistemą.

Hefiya skirtas uždegiminėms ligoms gydyti, tokioms, kaip:
- jaunatvinis idiopatinis poliartritas;
- su entezitu susijęs artritas;
- plokštelinė psoriazė vaikams;
- Krono ligą vaikams;
- neinfekcinis uveitas vaikams.

Hefiya veiklioji medžiaga yra adalimumabas, monokloninis antikūnas. Monokloniniai antikūnai – tai baltymai, kurie rišasi su specifinėmis organizmo medžiagomis.

Adalimumabo taikinys – baltymas, vadinamas naviko nekrozės faktoriumi (TNFα), kurio padaugėja, kai sergama aukščiau išvardytomis uždegiminėmis ligomis. Prisijungdamas prie TNFα Hefiya blokuoja jo veikimą ir mažina uždegiminį šių ligų procesą.

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas ir su entezitu susijęs artritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas ir su entezitu susijęs artritas yra sąnarių uždegiminės ligos, kurios paprastai prasideda vaikystėje.

Hefiya vartojamas vaikų ir paauglių nuo 2 metų iki 17 metų jaunatvinio idiopatinio poliartrito gydymui bei vaikų ir paauglių nuo 6 metų iki 17 metų amžiaus su entezitu susijusio artrito gydymui. Pacientams galėjo būti skiriama kitų ligos eigą keičiančių vaistų, tokių kaip metotreksatas. Jei šių vaistų poveikis yra nepakankamas, jaunatvinio idiopatinio poliartrito ir su entezitu susijusio artrito

gydymui pacientams bus paskirtas Hefiya.

Plokštelinė psoriazė vaikams

Plokštelinė psoriazė yra uždegiminė odos liga, kurios metu ant odos atsiranda raudoni sluoksniuoti su plutele ir padengti sidabriniais žvynais plotai. Plokštelinė psoriazė gali paveikti ir nagus, dėl to jie ima trupėti, sustorėja ir atstoja nuo nago guolio, o tai gali būti skausminga. Manoma, kad psoriazę sukelia imuninės sistemos sutrikimas, dėl kurio padidėja odos ląstelių gamyba.

Hefiya skiriamas gydyti sunkią plokštelinę psoriazę vaikams ir paaugliams nuo 4 iki 17 metų amžiaus, kuriems ant odos tepami vaistai ir gydymas UV spinduliais buvo neveiksmingi ar kuriems šie gydymo metodai netinka.

Krono liga vaikams

Krono liga yra uždegiminė žarnyno liga.

Hefiya vartojamas vaikų ir paauglių nuo 6 metų iki 17 metų amžiaus vidutinio sunkumo ar sunkios Krono ligos gydymui.

Pirmiausia Jūsų vaiką gydys kitais vaistais. Jeigu šie vaistai veiks nepakankamai, Jūsų vaikui ligos požymiams ir simptomams palengvinti paskirs Hefiya.

Neinfekcinis uveitas vaikams

Neinfekcinis uveitas yra uždegiminė liga, paveikianti tam tikras akies dalis. Dėl uždegimo pablogėja regėjimas ir (arba) akyse atsiranda drumsčių (juodų taškų arba smulkių linijų, kurie juda regėjimo lauke). Hefiya mažina šį uždegimą.

Hefiya skiriamas vaikams nuo 2 metų amžiaus, sergantiems lėtiniu neinfekciniu uveitu su uždegimu, paveikiančiu priekinę akies dalį, gydyti.

Pradžioje jūsų vaikui paskirs kitų vaistų. Jei šie vaistai veiks nepakankamai, kad palengvintų ligos požymius ir simptomus jūsų vaikui paskirs Hefiya.
Šis uždegimas gali sukelti regėjimo pablogėjimą ir / ar drumsčių (juodų taškelių ar plonų judančių regėjimo lauke linijų) atsiradimą. Hefiya veikia mažindamas šį uždegimą.

2. Kas žinotina prieš jūsų vaikui vartojant Hefiya

Hefiya vartoti draudžiama

- jeigu jūsų vaikui yra alergija adalimumabui ar bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);

- jeigu jūsų vaikui yra sunki infekcija, įskaitant ir tuberkuliozę, sepsį (kraujo užkrėtimą) ir kitas oportunistines infekcijas (neįprastos infekcijos, susijusios su silpna imunine sistema). Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vaikui pasireiškia infekcijos simptomų, pvz., karščiavimas, žaizdos, nuovargis, dantų problemos (žr. „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“);

- jeigu jūsų vaikui yra vidutinio sunkumo ar sunkus širdies nepakankamumas. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vaikui buvo arba yra sunki širdies liga (žr. „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Hefiya.

Alerginė reakcija

- Jeigu vaikui pasireiškė alerginių reakcijų, pvz., spaudimas krūtinėje, švokštimas, svaigimas, tinimas ar išbėrimas – daugiau Hefiya neleiskite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes retais atvejais šios reakcijos gali būti pavojingos gyvybei.

Infekcija

- Jeigu jūsų vaikui yra infekcija, taip pat ilgalaikė ar lokalizuota infekcija (pvz., kojos opa) – prieš pradėdami vartoti Hefiya, pasitarkite su gydytoju. Jeigu kuo nors abejojate, kreipkitės į gydytoją.
- Vartojant Hefiya, vaikas gali greičiau įgyti infekciją. Ši rizika gali padidėti, jeigu Jūsų vaiko plaučių funkcija yra pablogėjusi. Tai gali būti sunkios infekcijos, tokios kaip tuberkuliozė, virusinės, grybelinės, parazitinės ir bakterinės ar kitos neįprastų infekcinių organizmų sukeltos infekcijos ir sepsis (kraujo užkrėtimas).
- Retais atvejais šios infekcijos gali būti pavojingos gyvybei. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vaikui atsirado tokių simptomų, kaip karščiavimas, žaizdos, nuovargis ar dantų problemos. Gydytojas gali rekomenduoti laikinai nutraukti Hefiya vartojimą.

Tuberkuliozė (TB)

- Kadangi yra gauta pranešimų apie tuberkuliozės atvejus pacientams, kurie gydėsi adalimumabu, todėl gydytojas, prieš paskirdamas Hefiya, Jūsų vaiką ištirs dėl tuberkuliozės požymių ir simptomų. Tai apims išsamų medicininį įvertinimą, taip pat ir Jūsų vaiko medicininę anamnezę, įskaitant patikros tyrimų (pvz., rentgenologinio krūtinės ląstos ištyrimo ir tuberkulino testo) paskyrimą. Apie šių tyrimų atlikimą ir rezultatus turi būti pažymėta Paciento Priminimo Kortelėje. Labai svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vaikas sirgo tuberkulioze ar artimai bendravo su sergančiuoju tuberkulioze. Gydymo metu gali atsirasti tuberkuliozė, net jei Jūsų vaikui buvo skirtas prevencinas gydymas nuo tuberkuliozės. Jeigu tuberkuliozės požymių (nuolatinis kosulys, mažėjantis kūno svoris, apatija, nedidelis karščiavimas) ar bet kokios kitos infekcijos simptomų atsiranda gydantis arba po gydymo, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Kelionės / pasikartojančios infekcijos

- Pasakykite gydytojui, jei jūsų vaikas gyveno ar keliavo į regionus, kur grybelinės infekcijos, tokios kaip histoplazmozė, kokcidioidomikozė ar blastomikozė yra dažnos.

- Pasakykite gydytojui, jeigu vaikui pasireiškė pasikartojanti infekcija ar būklės, didinančios infekcijų riziką.

Hepatito B virusas

- Pasakykite gydytojui, jei jūsų vaikas yra hepatito B viruso (HBV) nešiotojas, jei serga aktyvia HBV infekcija ar jeigu manote, kad jam yra rizika užsikrėsti HBV. Gydytojas patikrins Jūsų vaiką dėl HBV. Adalimumabo vartojimas gali iššaukti HBV infekcijos pakartotinį suaktyvėjimą asmenims, kurie yra šio viruso nešiotojai. Kai kuriais retai pasitaikančiais atvejais, ypač tuomet, kai jūsų vaikas vartoja kitų vaistų, slopinančiu imuninę sistemą, HBV infekcijos pakartotinis suaktyvėjimas gali būti pavojingas gyvybei.

Operacijos ar odontologinės procedūros

- Jeigu vaikui planuojama operacija ar dantų gydymas, prašome įspėti Jūsų vaiko gydytoją, kad jis (ji) vartoja Hefiya. Gydytojas gali rekomenduoti laikinai nutraukti Hefiya vartojimą.

Demielinizuojančios ligos

- Jeigu Jūsų vaikas serga ar jam išsivystė demielinizuojanti liga (liga, kuri pažeidžia nervų dangalus, pvz., išsėtinė sklerozė), gydytojas nuspręs, ar Jūsų vaikui skirti Hefiya ir ar tęsti gydymą Hefiya. Nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jei Jūsų vaikui pasireiškia tokie simptomai, kaip regėjimo pokyčiai, rankų ir kojų silpnumas ar sustingimas, ar dilgčiojimas bet kurioje kūno vietoje.

Skiepai

- Vartojant Hefiya, negalima skiepytis tam tikromis vakcinomis, kurių sudėtyje yra gyvų, tačiau susilpnintų ligas sukeliančių bakterijų ar virusų formų, nes jos gali sukelti infekcijas. Prieš savo vaiką skiepydami bet kuria vakcina, pasitarkite su gydytoju. Jei yra galimybė, vaikus rekomenduojama paskiepyti visais skiepais pagal galiojantį skiepų kalendorių prieš pradedant gydyti Hefiya. Jei Jūsų dukra vartoja Hefiya nėštumo metu, Jos kūdikiui bus didesnis infekcijos pavojus maždaug penkis mėnesius nuo paskutinės dozės, kurią dukra buvo paskiepyta nėštumo metu. Svarbu, kad pasakytumėte jos kūdikio gydytojams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad Jūsų dukra vartojo Hefiya nėštumo metu, kad jie galėtų nuspręsti, kada skiepyti jos kūdikį.

Širdies nepakankamumas

- Svarbu pasakyti gydytojui, jei jūsų vaikas sirgo ar serga sunkia širdies liga. Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė nesunkus širdies nepakankamumas ir jis gydomas Hefiya, gydytojas turi atidžiai stebėti jo širdies būklę. Jeigu Jūsų vaikui naujai išsivystė ar paūmėjo esamas širdies nepakankamumas (pvz., prasidėjo dusulys ar patino kojos), nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Karščiavimas, mėlynės, kraujavimas, išblyškusi išvaizda

- Kai kuriems pacientams organizmas gamina nepakankamai kraujo ląstelių, kurios padeda kovoti su infekcijomis arba padeda stabdyti kraujavimą. Jei Jūsų vaikui atsirado karščiavimas, kuris lengvai nepraeina, jei jam (jai) per greitai atsiranda mėlynių ar prasideda kraujavimas, ar jeigu jis atrodo labai išblyškęs, nedelsdami susisiekite su gydytoju. Gali būti, kad gydytojas nutars nutraukti gydymą.

Vėžys

- Labai retais atvejais yra buvę tam tikrų vėžio rūšių vaikams ir suaugusiems pacientams, vartojantiems adalimumabą ar kitus TNFα blokuojančius vaistus. Žmonėms, sergantiems sunkesne reumatoidinio artrito forma ilgesnį laiką, gali būti didesnė už vidutinę rizika susirgti limfoma ir leukemija (vėžio formos, pažeidžiančios kraujo ląsteles ir kaulų čiulpus). Jeigu Jūsų vaikas gydomas Hefiya, gali padidėti rizika susirgti limfoma, leukemija ar kitu vėžiu. Retais atvejais, adalimumabą vartojantiems pacientams pasireiškė specifiškas ir sunkus limfomos tipas. Kai kurie iš šių pacientų taip pat buvo gydomi vaistais azatioprinu ar 6-merkaptopurinu. Pasakykite savo gydytojui, jei kartu su Hefiya jūsų vaikas vartoja azatiopriną ar 6-merkaptopuriną.

- Buvo stebimi nemelanominio odos vėžio atvejai pacientams, vartojusiems adalimumabą. Jei gydymo metu arba po gydymo atsirastų naujų pažeistos odos plotų arba jei esami pažeidimai ar dariniai pasikeistų, pasakykite gydytojui.

- Kitokie nelimfominiai vėžiniai susirgimai pasitaikė pacientams, kurie sirgo tam tikra plaučių liga, vadinama lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), ir buvo gydomi kitu TNFα blokuojančiu vaistu. Jei jūsų vaikas serga LOPL arba jei daug rūko, turėtumėte paklausti gydytojo, ar gydymas TNFα blokuojančiais vaistais jam tinka.

Autoimuninės ligos

- Retais atvejais gydymas Hefiya gali sukelti į vilkligę panašų sindromą. Susisiekite su savo gydytoju, jei pasireikštų nepraeinantis nepaaiškinamas bėrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas ar nuovargis.

Kiti vaistai ir Hefiya

Jeigu jūsų vaikas vartoja ar neseniai vartojo kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Hefiya galima vartoti kartu su metotreksatu ar tam tikrais ligą modifikuojančiais antireumatiniais preparatais (sulfasalazinu, hidroksichlorokvinu, leflunomidu ir injekciniais aukso preparatais), kortikosteroidais arba skausmą malšinančiais vaistais, įskaitant nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU).

Dėl padidėjusios sunkios infekcijos rizikos Hefiya jūsų vaikui negalima vartoti su vaistais, kuriuose yra veikliosios medžiagos anakinros ar abatacepto. Adalimumabo bei kitų TNF antagonistų derinys su anakinra ar abataceptu nerekomenduojamas dėl galimai padidėjusios infekcijos rizikos, įskaitant sunkias infekcijas ir kitas galimas farmakologines sąveikas. Jei kiltų klausimų, kreipkitės į gydytoją.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- Vartodama Hefiya ir mažiausiai 5 mėnesius po paskutiniosios šio vaisto dozės, jūsų dukra turi naudoti adekvačias kontraceptines priemones nėštumui išvengti.
- Jeigu dukra yra nėščia, manote, kad ji galbūt yra nėščia arba planuoja pastoti, tai prieš jai vartojant šį vaistą pasitarkite su jos gydytoju dėl šio vaisto vartojimo.
- Nėštumo metu Hefiya vartoti galima, tik jei yra būtina.
- Remiantis nėščių moterų tyrimu, lyginant nėštumo metu vartojusias adalimumabą moteris ir tas, kurios sirgo tokia pat liga ir adalimumabo nevartojo, didesnės apsigimimų rizikos nepastebėta.
- Hefiya galima vartoti žindymo laikotarpiu.
- Jeigu Jūsų dukra vartoja Hefiya nėštumo metu, jos kūdikiui gali būti didesnis infekcijos pavojus.
- Svarbu, kad prieš skiepijant jos kūdikį pasakytumėte kūdikio gydytojams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad Jūsų dukra nėštumo metu vartojote Hefiya (daugiau informacijos apie vakcinas žr. skyriuje „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Hefiya gali nežymiai paveikti gebėjimą vairuoti, važiuoti dviračiu ar valdyti mechanizmus. Pavartojus Hefiya gali atsirasti jausmas,, kad sukasi kambarys (galvos svaigimas), ir regos sutrikimai.

Hefiya 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 Hefiya

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Hefiya tiekiamas 40 mg švirkštiklyje ir 20 bei 40 mg užpildytuose švirkštuose pacientams, vartojantiems visą 20 mg arba 40 mg dozę.

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas		
Amžius ir kūno svoris	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Vaikai, paaugliai ir suaugusieji nuo 2 metų amžiaus, sveriantys 30 kg ar daugiau	40 mg kas antrą savaitę.	Netaikytina.
Vaikai ir paaugliai nuo 2 metų amžiaus, sveriantys daugiau kaip 10 kg bet mažiau nei 30 kg	20 mg kas antrą savaitę.	Netaikytina.

Su entezitu susijęs artritas		
Amžius ir kūno svoris	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Vaikai, paaugliai ir suaugusieji nuo 6 metų amžiaus, sveriantys 30 kg ar daugiau	40 mg kas antrą savaitę.	Netaikytina.
Vaikai ir paaugliai nuo 6 metų amžiaus, sveriantys daugiau kaip 15 kg bet mažiau kaip 30 kg	20 mg kas antrą savaitę.	Netaikytina.

Plokštelinė psoriazė vaikams		
Amžius ir kūno svoris	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Vaikai ir paaugliai nuo 4 iki 17 metų amžiaus, sveriantys 30 kg ar daugiau	Pirmoji 40 mg dozė, po kurios praėjus savaitei vartojama 40 mg. Vėliau įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.	Netaikoma.
Vaikai ir paaugliai nuo 4 iki 17 metų amžiaus, sveriantys nuo 15 kg iki mažiau kaip 30 kg	Pirmoji 20 mg dozė, po kurios praėjus savaitei vartojama 20 mg. Vėliau įprastinė dozė yra 20 mg kas antrą savaitę.	Netaikoma.

Krono liga vaikams		
Amžius ir kūno svoris	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Vaikai ir paaugliai nuo 6 iki 17 metų amžiaus, sveriantys 40 kg ar daugiau	Pirmoji 80 mg dozė (dvi 40 mg injekcijos per vieną dieną), po kurios po 2 savaičių vartojama 40 mg kas antrą savaitę. Jei reikia greitesnio atsako, gydytojas gali paskirti pirmąją 160 mg dozę (keturias 40 mg injekcijas per vieną dieną arba dvi 40 mg injekcijas per dieną dvi dienas iš eilės), vėliau, po dviejų savaičių vartojant 80 mg (dvi 40 mg injekcijas per vieną dieną). Vėliau įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.	Jeigu šios dozės poveikis yra nepakankamas, vaiko gydytojas dozę gali padidinti iki 40 mg kas antrą savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.
Vaikai ir paaugliai nuo 6 iki 17 metų amžiaus, sveriantys mažiau kaip 40 kg	Pirmoji 40 mg dozė, po kurios praėjus dviem savaitėms vartojama 20 mg kas antrą savaitę. Jei reikia greitesnio atsako, gydytojas gali paskirti pirmąją 80 mg (dvi 40 mg injekcijas per dieną), po dviejų savaičių 40 mg dozę. Vėliau įprastinė dozė yra 20 mg kas antrą savaitę.	Jeigu šios dozės poveikis yra nepakankamas, vaiko gydytojas gali padidinti dozės vartojimo dažnį iki 20 mg kartą per savaitę.

Neinfekcinis uveitas vaikams		
Amžius ir kūno svoris	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Vaikai ir paaugliai nuo 2 metų amžiaus, sveriantys 30 kg ar daugiau	40 mg kas antrą savaitę kartu su metotreksatu.	Gydytojas gali paskirti pirmąją 80 mg dozę, kuri gali būti sušvirkšta savaitę iki įprastos dozės vartojimo pradžios.
Vaikai ir paaugliai nuo 2 metų amžiaus, sveriantys mažiau kaip 30 kg	20 mg kas antrą savaitę kartu su metotreksatu.	Gydytojas gali paskirti pirmąją 40 mg dozę, kuri gali būti sušvirkšta savaitę iki įprastos dozės vartojimo pradžios.

Vartojimo metodas ir būdas

Hefiya vartojamas leidžiant po oda (poodinė injekcija).

Išsamios Hefiya leidimo instrukcijos pateikiamos 7 skyriuje **„Naudojimo instrukcijos“**.

Ką daryti pavartojus per didelę Hefiya dozę?

Jei atsitiktinai Hefiya vaikui leidote dažniau, negu reikia, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar vaistininką ir paaiškinkite, kad vaikas suvartojo daugiau vaisto nei reikia. Visada su savimi pasiimkite išorinę dėžutę, net jei ji tuščia.

Pamiršus pavartoti Hefiya

Jei pamiršote vaikui suleisti vaistą, kitą Hefiya dozę leiskite iš karto prisiminę. Kitą dozę vaikui leiskite tą dieną, kuri nustatyta pagal pradinį dozavimo režimą, neatsižvelgdami į tai, kad buvote pamiršę dozę.

Nustojus vartoti Hefiya

Jeigu nusprendėte nutraukti Hefiya vartojimą, aptarkite tai su savo vaiko gydytoju. Nutraukus gydymą gali vėl pasireikšti 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 nesunkūs ar vidutinio sunkumo. Tačiau kai kurie jų gali būti sunkūs ir juos reikia gydyti. Šalutinis poveikis gali atsirasti mažiausiai iki 4 mėnesių ar daugiau po paskutinės Hefiya injekcijos.

Nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos, jeigu pastebėjote bet kurį iš toliau nurodytų alerginės reakcijos arba širdies nepakankamumo požymių
- sunkų išbėrimą, dilgėlinę;
- patinusį veidą, plaštakas, kojas;
- pasunkėjusį kvėpavimą, rijimą;
- dusulį, pasireiškiantį įsitempus arba gulint, arba kojų patinimą.

Kuo greičiau pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote šių reiškinių
- infekcijos požymių ir simptomų, pvz., karščiavimą, negalavimą, žaizdas, dantų problemas, deginimą šlapinantis; silpnumo ar nuovargio pojūtį; kosulį;
- nervų pažeidimo simptomų, pvz., dilgčiojimą; tirpimą; dvejinimąsi akyse; rankų ar kojų silpnumą;
- odos vėžio požymių, pvz., guzelį ar atvirą žaizdą, kuri neužgyja;
- požymių ir simptomų, leidžiančių manyti apie kraujo ligas: užsitęsusį karščiavimą, mėlynių atsiradimą, kraujavimą, blyškumą.

Žemiau išvardyti šalutiniai poveikiai, pastebėti vartojant adalimumabą.

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- injekcijos vietos reakcijos (įskaitant skausmą, tinimą, paraudimą ar niežulį);
- kvėpavimo takų infekcijos (įskaitant peršalimą, slogą, sinusų uždegimą, pneumoniją);
- galvos skausmas;
- pilvo skausmas;
- pykinimas ir vėmimas;
- išbėrimas;
- raumenų 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 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;
- jutimų sutrikimai, tokie kaip dilgčiojimas, diegimas ar tirpimas;
- migrena;
- nervinių šaknelių užspaudimo simptomai (įskaitant nugaros apatinės dalies skausmą ir kojų skausmą);
- regėjimo sutrikimai;
- akių uždegimas;
- akių vokų uždegimas ir akių tinimas;
- galvos svaigimas (jausmas, kad sukasi kambarys);
- stipraus širdies plakimo jutimas;
- aukštas kraujo spaudimas;
- karščio pylimas;
- hematoma (kietas patinimas su sukrešėjusiu krauju);
- kosulys;
- astma;
- dusulys;
- kraujavimas iš virškinimo trakto;
- dispepsija (nevirškinimas, pilvo pūtimas, rėmuo);
- gastroezofaginio refliukso liga;
- sausumo sindromas (įskaitant akių ir burnos sausumą);
- niežulys;
- niežtintis bėrimas;
- kraujosruvos;
- odos uždegimas (toks kaip egzema);
- kojų ir rankų nagų lūžinėjimas;
- padidėjęs prakaitavimas;
- plaukų slinkimas;
- psoriazė ar psoriazės paūmėjimas;
- raumenų spazmai;
- kraujas šlapime;
- inkstų problemos;
- krūtinės skausmas;
- edema (skysčio susikaupimas organizme ir jo sąlygotas paveiktų audinių tinimas);
- karščiavimas;
- trombocitų kiekio sumažėjimas, dėl ko padidėja kraujavimo ir mėlynių rizika;
- sutrikęs gijimas.

Nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- neįprastos infekcijos (įskaitant tuberkuliozę ir kitas infekcijas), kai sumažėja atsparumas 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 (odos vėžio rūšis);
- imuninės sistemos sutrikimai, kurie gali pažeisti plaučius, odą ir limfmazgius (dažniausiai pasireiškiantys sarkoidoze vadinama būklė);
- vaskulitas (kraujagyslių uždegimas);
- tremoras;
- neuropatija (nervų pažeidimas);
- insultas;
- dvejinimasis akyse;
- klausos netekimas, zvimbimas ausyse;
- nereguliaraus širdies plakimo, lyg dingtų smūgis, jutimas;
- širdies problemos, 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);
- skystis pleuroje (nenormalus skysčių kaupimasis pleuroje);
- kasos uždegimas, dėl kurio gali atsirasti stiprūs nugaros ir pilvo skausmai;
- sunkumas ryjant;
- veido edema (tinimas);
- tulžies pūslės uždegimas, tulžies akmenligė;
- kepenų suriebėjimas (riebalų susikaupimas kepenų ląstelėse);
- naktinis prakaitavimas;
- randai;
- nenormalus raumenų silpnumas;
- sisteminė raudonoji vilkligė (imuninės sistemos liga, 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 (tokie kaip optinio akies nervo uždegimas ir *Guillain-Barre* sindromas – tai būklė kuri sąlygoja raumenų silpnumą, nenormalius jutimus, dilgčiojimą rankose ir viršutinėje kūno dalyje);
- širdies sustojimas;
- plaučių fibrozė (plaučių audinio surandėjimas);
- žarnyno perforacija (anga žarnyno sienelėje);
- hepatitas (kepenų uždegimas);
- hepatito B infekcijos reaktyvacija;
- autoimuninis hepatitas (savo organizmo imuninės sistemos sukeltas kepenų uždegimas);
- odos vaskulitas (odos kraujagyslių uždegimas);
- Stivenso Džonsono *(Stevens-Johnson)* sindromas (gyvybei pavojinga reakcija, kuriai būdingi į gripą panašūs simptomai ir pūslinis išbėrimas);
- veido edema (patinimas), susijusi su alergine reakcija;
- daugiaformė eritema (uždegiminis odos išbėrimas);
- į vilkligę panašus sindromas;
- angioneurozinė edema (lokalus odos patinimas);
- lichenoidinė odos reakcija (rausvai violetinis, niežtintis odos bėrimas).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- hepatospleninė T-ląstelių limfoma (retas kraujo vėžys, dažniausiai mirtina liga);
- 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).

Kai kurie šalutiniai poveikiai, stebėti vartojant adalimumabą, gali būti besimptomiai ir gali būti nustatyti tik atlikus kraujo tyrimus. Įskaitant šiuos:

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- mažas baltųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;
- mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;
- lipidų kiekio kraujyje padidėjimas;
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas.

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- didelis baltųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;
- mažas trombocitų kiekis kraujyje;
- padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje;
- nenormalus natrio kiekis kraujyje;
- mažas kalcio kiekis kraujyje;
- mažas fosfatų kiekis kraujyje;
- didelis gliukozės kiekis kraujyje;
- didelis laktatdehidrogenazės aktyvumas kraujyje;
- autoantikūnai randami kraujyje;
- mažas kalio kiekis kraujyje.

Nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- padidėjęs bilirubino kiekis (kepenų kraujo tyrimas).

Retas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių)

- mažas baltųjų, raudonųjų kraujo kūnelių ir trombocitų kiekis kraujyje.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu 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 Hefiya

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės / lizdinės plokštelės / dėžutės po „EXP“/ „Tinka iki:“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Kitos galimos laikymo sąlygos:

Kai yra reikalinga (pvz., kai Jūs keliaujate), Hefiya gali būti laikomas kambario temperatūroje (iki 25 °C) daugiausia 21 dieną – užtikrinkite, kad jis būtų apsaugotas nuo šviesos. Kai išimtas iš šaldytuvo švirkštas laikomas kambario temperatūroje, jis privalo būti **sunaudotas per 21 dieną arba turi būti išmestas**, net ir tuo atveju, jei jis vėliau buvo vėl įdėtas į šaldytuvą. Jūs turite užsirašyti datą, kada užpildytas švirkštas pirmą kartą buvo išimtas iš šaldytuvo, bei datą, kada švirkštas turi būti išmestas.

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

Hefiya sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra adalimumabas. Kiekviename užpildytame švirkšte yra 20 mg adalimumabo 0,4 ml tirpalo.
- Pagalbinės medžiagos yra adipo rūgštis, citrinų rūgštis monohidratas, natrio chloridas, manitolis (E 421), polisorbatas 80 (E 433), vandenilio chlorido rūgštis (E 507), natrio hidroksidas (E 524) ir injekcinis vanduo (žr. 2 skyrių „Hefiya sudėtyje yra natrio“).

Hefiya užpildyto švirkšto išvaizda ir jo pakuotės turinys

Hefiya 20 mg injekcinis tirpalas (injekcija) užpildytame švirkšte, skirtame vaikams, tiekiamas kaip 0,4 ml skaidraus arba nežymiai drumsto, bespalvio arba nežymiai gelsvo tirpalo.

Hefiya tiekiamas vienkartiniame skaidriame I tipo stiklo švirkšte (0,4 ml tirpalo) su nerūdijančiojo plieno 29 dydžio adata su adatos apsauginiu gaubtu ir pirštų atrama, guminiu adatos dangteliu (iš termoplastinio elastomero) ir plastmasiniu stūmoklio strypeliu.

Dėžutėse yra 2 Hefiya užpildyti švirkštai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.
Hefiya gali būti tiekiamas užpildytame švirkšte ir užpildytame švirkštiklyje.

Registruotojas

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

Gamintojas

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Austrija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austrija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark/Norge/Ísland/Sverige
Sandoz A/S
Tlf./Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Deutschland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España
Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France
Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska
Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia
Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország
Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 99644126

Nederland
Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska
Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România
Terapia S.A.
Tel: +40 264 50 15 00

Slovenija
Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

Κύπρος
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

United Kingdom (Northern Ireland)
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

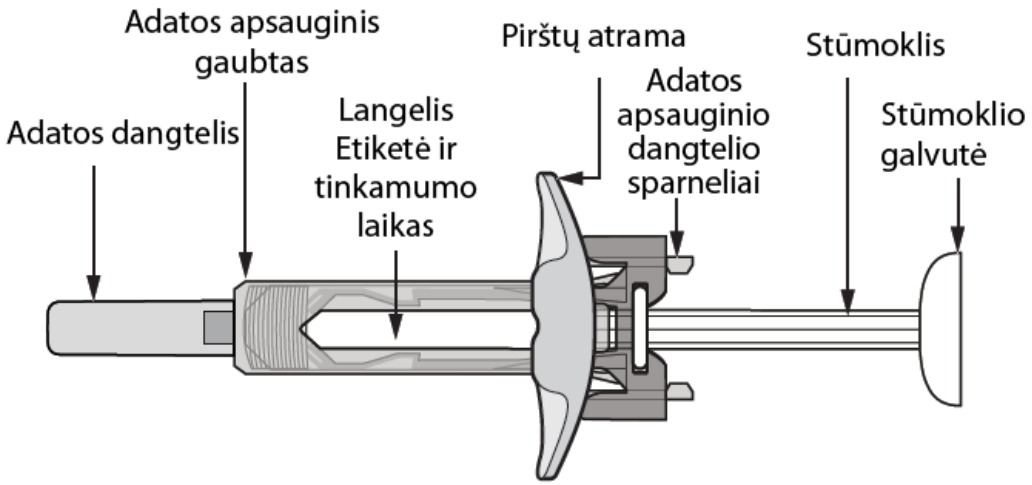
Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu/.

7. Naudojimo instrukcijos

Svarbu laikytis toliau nurodytų instrukcijų siekiant išvengti galimos infekcijos ir užtikrinti tinkamą vaisto naudojimą.

Atidžiai perskaitykite ir įsisavinkite šias naudojimo instrukcijas bei nuosekliai jų laikykitės prieš leisdami Hefiya. Sveikatos priežiūros specialistas parodys kaip tinkamai paruošti ir pirmą kartą suleisti Hefiya naudojant užpildytą švirkštą. Jei turite klausimų, pasitarkite su savo sveikatos priežiūros specialistu.

Vienkartinis Hefiya užpildytas švirkštas su adatos apsauginiu gaubtu ir papildoma pirštų atrama



A pav. Hefiya užpildytas švirkštas su adatos apsauginiu gaubtu ir papildoma pirštų atrama

Svarbu laikytis toliau pateiktų nurodymų:
- **neatidarykite išorinės dėžutės,** kol nesate pasiruošę naudoti švirkštą;
- **nenaudokite švirkšto,** jei pažeistas lizdinės plokštelės sandarumas, nes tokiu atveju naudoti švirkštą gali būti nesaugu;
- **niekada nepalikite švirkšto be priežiūros,** kai kiti asmenys gali juo naudotis;
- jei numetėte švirkštą, **nenaudokite jo,** jei jis atrodo pažeistas arba buvo numestas nuėmus adatos dangtelį;
- **adatos dangtelį nuimkite tik prieš pat injekciją;**
- **nelieskite** adatos apsauginio dangtelio sparnelių prieš naudojimą**.** Juos palietus galima per anksti suaktyvinti adatos apsauginį gaubtą**. Nenuimkite** pirštų atramos prieš injekciją;

- išimkite Hefiya iš šaldytuvo 15–30 min. prieš injekciją, tai palengvins galimus nemalonius pojūčius;
- panaudotą švirkštą iš karto išmeskite. **Nenaudokite švirkšto pakartotinai.** Žr. **„4. Panaudotų švirkštų išmetimas“** šių naudojimo instrukcijų pabaigoje.

Kaip laikyti Hefiya
- Išorinę švirkštų dėžutę laikykite šaldytuve, nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje.
- Kai reikalinga (pvz., kai Jūs keliaujate), Hefiya gali būti laikomas kambario temperatūroje (iki 25 °C) daugiausia 21 dieną – užtikrinkite, kad jis būtų apsaugotas nuo šviesos. Kai išimtas iš šaldytuvo užpildytas švirkštas laikomas kambario temperatūroje, jis **privalo būti sunaudotas per 21 dieną arba turi būti išmestas**, net ir tuo atveju, jei jis vėliau buvo vėl įdėtas į šaldytuvą. Jūs turite užsirašyti datą, kada užpildytas švirkštas pirmą kartą buvo išimtas iš šaldytuvo, bei datą, kada švirkštas turi būti išmestas.
- Švirkštus iki naudojimo laikykite gamintojo dėžutėje, kad jie būtų apsaugoti nuo šviesos.
- Nelaikykite švirkštų itin karštoje ar šaltoje aplinkoje.
- Neužšaldykite švirkštų.

Hefiya ir visus vaistus laikykite vaikams nepasiekiamoje vietoje.

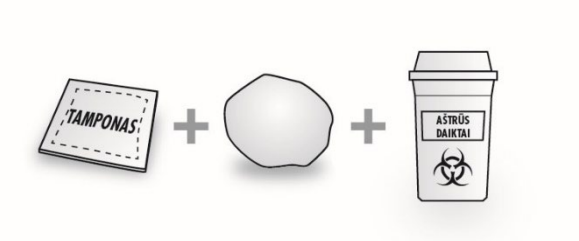
Injekcijai atlikti reikalingos priemonės

Toliau nurodytas priemones padėkite ant švaraus ir plokščio paviršiaus.

Dėžutėje yra:

- Hefiya užpildytas (-i) švirkštas (-ai) (žr. *A pav.*). Kiekviename švirkšte yra 20 mg /0,4 ml Hefiya.

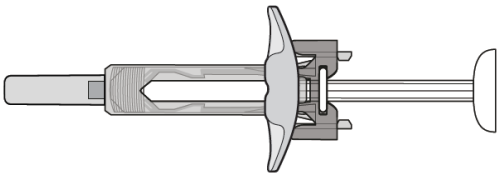
Dėžutėje nėra (žr. *B pav.*):
- Alkoholiu suvilgyto tampono
- Vatos kamuolėlio arba marlės
- Aštrių atliekų talpyklos



B pav. Į dėžutę neįtrauktos priemonės

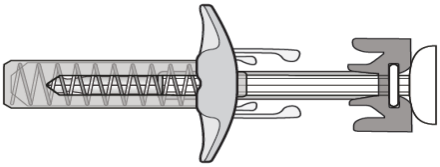
Žr. „4. Panaudotų švirkštų išmetimas“ šių naudojimo instrukcijų pabaigoje.

Prieš injekciją



C pav. Adatos apsauginis gaubtas neaktyvintas – švirkštas paruoštas naudoti

- Šioje konfigūracijoje adatos apsauginis gaubtas **NEAKTYVINTAS.**
- Švirkštas paruoštas naudoti (žr. *C pav.*).



D pav. Adatos apsauginis gaubtas aktyvintas – nenaudoti

- Šioje konfigūracijoje adatos apsauginis gaubtas **AKTYVINTAS.**
- **NENAUDOKITE** švirkšto (žr. *D pav.*).

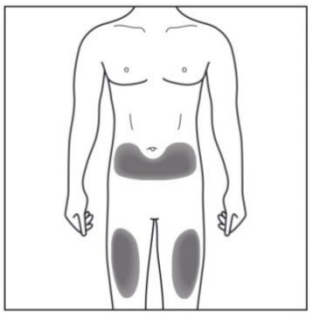
Švirkšto paruošimas

- Norėdami palengvinti nemalonius injekcijos pojūčius išimkite švirkšto lizdinę plokštelę iš šaldytuvo ir palikite ją neatidarytą darbo vietoje maždaug 15–30 min., kad ji pasiektų kambario temperatūrą.
- Išimkite švirkštą iš lizdinės plokštelės.
- Pažiūrėkite į langelį. Tirpalas turi būti bespalvis arba nežymiai gelsvas ir skaidrus arba nežymiai drumstas. Nenaudokite, jei matomos dalelės ir (arba) pakitusi spalva. Jei tirpalo išvaizda kelia abejonių, pasitarkite su vaistininku.
- Nenaudokite švirkšto jei jis pažeistas arba aktyvintas adatos apsauginis gaubtas. Švirkštą ir jo pakuotę grąžinkite į vaistinę.
- Patikrinkite ant švirkšto nurodytą tinkamumo laiką (EXP). Nenaudokite švirkšto tinkamumo laikui pasibaigus.

Susisiekite su vaistininku, jei švirkštas neatitinka aukščiau nurodytų kriterijų.

1. Injekcijos vietos parinkimas

- Rekomenduojama injekcijos vieta yra priekinis šlaunų paviršius. Taip pat galima leisti į apatinę pilvo dalį, išskyrus 5 cm sritį aplink bambą (žr. *E pav.*).
- Kiekvieną injekciją leiskite į vis kitą vietą.
- Neleiskite ten, kur oda jautri, pamėlusi, paraudusi, pleiskanojanti ar sukietėjusi. Neleiskite į randus ar strijas. Jei sergate psoriaze, NELEISKITE tiesiogiai į psoriatines plokšteles.



E pav. Pasirinkite injekcijos vietą

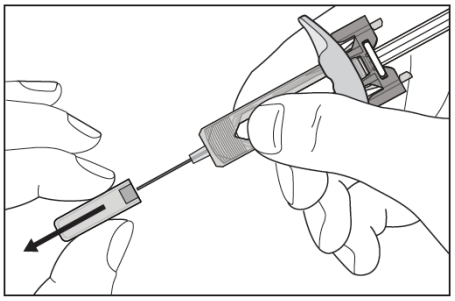
2. Injekcijos vietos nuvalymas

- Gerai nusiplaukite rankas muilu ir vandeniu.
- Sukamaisiais judesiais nuvalykite injekcijos vietą alkoholiu suvilgytu tamponu. Leiskite jai išdžiūti prieš injekciją (žr. *F pav.*).
- Nelieskite nuvalytos srities prieš injekciją.

F pav. Nuvalykite injekcijos vietą

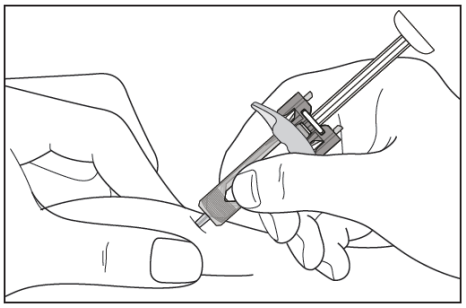
3. Injekcijos suleidimas

- Atsargiai nuimkite adatos dangtelį traukdami jį tiesiai nuo švirkšto (žr. *G pav.*).
- Išmeskite adatos dangtelį.
- Ties adatos galiuku gali pasirodyti lašelis skysčio. Tai normalu.



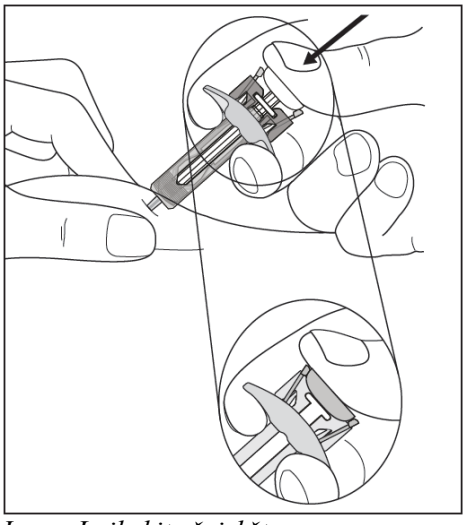
G pav. Nuimkite adatos dangtelį

- Švelniai suimkite odą ties injekcijos vieta (žr. *H pav.*).
- Įstatykite adatą į odą kaip parodyta.
- Įstumkite visa adatą, kad užtikrintumėte visą vaisto suleidimą



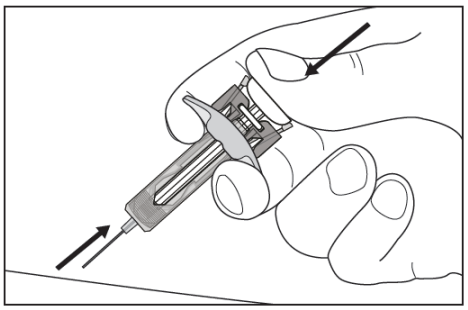
H pav. Įstatykite adatą

- Laikykite švirkštą kaip parodyta (žr. *I pav.*).
- Lėtai spauskite stūmoklį iki galo, kol visa jo galvutė bus tarp adatos apsauginio dangtelio sparnelių.
- Stūmoklį laikydami visiškai nuspaustą palaikykite švirkštą vietoje 5 sekundes.



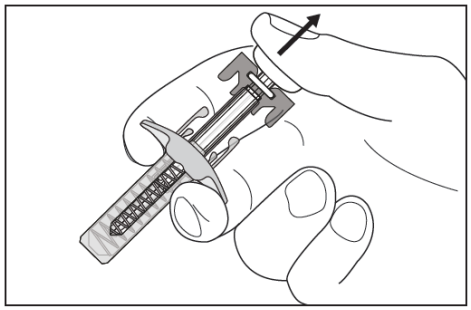
I pav. Laikykite švirkštą

- **Stūmoklį laikydami visiškai nuspaudę** atsargiai ištraukite adatą tiesiu judesiu iš injekcijos vietos ir paleiskite savo odą (žr. *J pav.).*



J pav. Ištraukite adatą tiesiu judesiu

- Lėtai atleiskite stūmoklį ir leiskite adatos apsauginiam gaubtui uždengti atvirą adatą (žr. *K pav.*).
- Injekcijos vietoje gali būti šiek tiek kraujo. Injekcijos vietą 10 sekundžių galite prispausti vatos kamuolėliu arba marle. Injekcijos vietos netrinkite. Jei reikia, injekcijos vietą galite uždengti nedideliu pleistru.



K pav. Lėtai atleiskite stūmoklį

4. Panaudotų švirkštų išmetimas

- Panaudotą švirkštą išmeskite į aštrių atliekų talpyklą (uždaromą, nepraduriamą talpyklą). Dėl Jūsų ir kitų asmenų saugumo ir sveikatos, adatų ir panaudotų švirkštų niekada negalima naudoti pakartotinai.
- Neišmeskite jokių vaistų į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite gydytojo arba vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką. Visi nepanaudoti gaminiai ir atliekos turi būti išmetami pagal vietos reikalavimus.

Jei turite klausimų, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, kurie žino apie Hefiya.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Hefiya 20 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
adalimumabas (*adalimumabum*)
20 mg/0,2 ml

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš vaikui pradedant vartoti šį vaistą, nes jame pateikiama svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Gydytojas Jums įteiks **Paciento Priminimo Kortelę**, kurioje yra svarbios informacijos apie saugumo priemones. Apie tai reikia žinoti prieš pradedant vaikui vartoti Hefiya ir gydantis šiuo vaistu. Šią **Paciento Priminimo Kortelę** turėkite su savimi ar savo vaiku, kol vaikas yra gydomas Hefiya ir 4 mėnesius po paskutinės Hefiya injekcijos Jūsų vaikui.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į 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 gydytoją arba vaistininką (Žr. 4 skyrių).

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Hefiya ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš jūsų vaikui vartojant Hefiya
3. Kaip vartoti Hefiya
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Hefiya
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Naudojimo instrukcijos

1. Kas yra Hefiya ir kam jis vartojamas

Hefiya veiklioji medžiaga yra adalimumabas. Tai vaistas, veikiantis organizmo imuninę (apsaugos) sistemą.

Hefiya skirtas uždegiminėms ligoms gydyti, tokioms, kaip:
- jaunatvinis idiopatinis poliartritas;
- su entezitu susijęs artritas;
- plokštelinė psoriazė vaikams;
- Krono ligą vaikams;
- neinfekcinis uveitas vaikams.

Hefiya veiklioji medžiaga yra adalimumabas, monokloninis antikūnas. Monokloniniai antikūnai – tai baltymai, kurie rišasi su specifinėmis organizmo medžiagomis.

Adalimumabo taikinys – baltymas, vadinamas naviko nekrozės faktoriumi (TNFα), kurio padaugėja, kai sergama aukščiau išvardytomis uždegiminėmis ligomis. Prisijungdamas prie TNFα Hefiya blokuoja jo veikimą ir mažina uždegiminį šių ligų procesą.

<u>Jaunatvinis idiopatinis poliartritas</u>

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas yra sąnarių uždegiminė liga.

Hefiya vartojamas vaikų ir paauglių nuo 2 metų iki 17 metų jaunatvinio idiopatinio poliartrito gydymui. Pacientams galėjo būti skiriama kitų ligos eigą keičiančių vaistų, tokių kaip metotreksatas. Jei šių vaistų poveikis yra nepakankamas, jaunatvinio idiopatinio poliartrito gydymui pacientams bus paskirtas Hefiya.

Su entezitu susijęs artritas

Su entezitu susijęs artritas yra uždegiminė sąnarių ir vietų, kur sausgyslės tvirtinasi prie kaulo, liga. Hefiya vartojamas su entezitu susijusiam artritui gydyti vaikams ir paaugliams nuo 6 iki 17 metų amžiaus. Pacientams iš pradžių gali būti skiriama kitų ligos eigą keičiančių vaistų, tokių kaip metotreksatas. Jei nebuvo tinkamo atsako į šiuos vaistus, pacientams bus paskirtas Hefiya gydyti su entezitu susijusį artritą.

Plokštelinė psoriazė vaikams

Plokštelinė psoriazė yra uždegiminė odos liga, kurios metu ant odos atsiranda raudoni sluoksniuoti su plutele ir padengti sidabriniais žvynais plotai. Plokštelinė psoriazė gali paveikti ir nagus, dėl to jie ima trupėti, sustorėja ir atstoja nuo nago guolio, o tai gali būti skausminga. Manoma, kad psoriazę sukelia imuninės sistemos sutrikimas, dėl kurio padidėja odos ląstelių gamyba.

Hefiya skiriamas gydyti sunkią plokštelinę psoriazę vaikams ir paaugliams nuo 4 iki 17 metų amžiaus, kuriems ant odos tepami vaistai ir gydymas UV spinduliais buvo neveiksmingi ar kuriems šie gydymo metodai netinka.

Krono liga vaikams

Krono liga yra uždegiminė žarnyno liga.

Hefiya vartojamas vaikų ir paauglių nuo 6 metų iki 17 metų amžiaus vidutinio sunkumo ar sunkios Krono ligos gydymui.

Pirmiausia Jūsų vaiką gydys kitais vaistais. Jeigu šie vaistai veiks nepakankamai, Jūsų vaikui ligos požymiams ir simptomams palengvinti paskirs Hefiya.

Neinfekcinis uveitas vaikams

Neinfekcinis uveitas yra uždegiminė liga, paveikianti tam tikras akies dalis. Dėl uždegimo pablogėja regėjimas ir (arba) akyse atsiranda drumsčių (juodų taškų arba smulkių linijų, kurie juda regėjimo lauke). Hefiya mažina šį uždegimą.

Hefiya skiriamas vaikams nuo 2 metų amžiaus, sergantiems lėtiniu neinfekciniu uveitu su uždegimu, paveikiančiu priekinę akies dalį, gydyti.

Pradžioje jūsų vaikui paskirs kitų vaistų. Jei šie vaistai veiks nepakankamai, kad palengvintų ligos požymius ir simptomus jūsų vaikui paskirs Hefiya.

Šis uždegimas gali sukelti regėjimo pablogėjimą ir / ar drumsčių (juodų taškelių ar plonų judančių regėjimo lauke linijų) atsiradimą. Hefiya veikia mažindamas šį uždegimą.

2. Kas žinotina prieš jūsų vaikui vartojant Hefiya

Hefiya vartoti draudžiama

- jeigu jūsų vaikui yra alergija adalimumabui ar bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu jūsų vaikui yra sunki infekcija, įskaitant ir tuberkuliozę, sepsį (kraujo užkrėtimą) ir kitas oportunistines infekcijas (neįprastos infekcijos, susijusios su silpna imunine sistema). Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vaikui pasireiškia infekcijos simptomų, pvz., karščiavimas, žaizdos, nuovargis, dantų problemos (žr. „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“);

- jeigu jūsų vaikui yra vidutinio sunkumo ar sunkus širdies nepakankamumas. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vaikui buvo arba yra sunki širdies liga (žr. „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Hefiya.

Alerginė reakcija

- Jeigu vaikui pasireiškė alerginių reakcijų, pvz., spaudimas krūtinėje, švokštimas, svaigimas, tinimas ar išbėrimas – daugiau Hefiya neleiskite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes retais atvejais šios reakcijos gali būti pavojingos gyvybei.

Infekcijos

- Jeigu jūsų vaikui yra infekcija, taip pat ilgalaikė ar lokalizuota infekcija (pvz., kojos opa) – prieš pradėdami vartoti Hefiya, pasitarkite su gydytoju. Jeigu kuo nors abejojate, kreipkitės į gydytoją.
- Vartojant Hefiya, vaikas gali greičiau įgyti infekciją. Ši rizika gali padidėti, jeigu Jūsų vaiko plaučių funkcija yra pablogėjusi. Tai gali būti sunkios infekcijos, tokios kaip tuberkuliozė, virusinės, grybelinės, parazitinės ir bakterinės ar kitos neįprastų infekcinių organizmų sukeltos infekcijos ir sepsis (kraujo užkrėtimas).
- Retais atvejais šios infekcijos gali būti pavojingos gyvybei. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vaikui atsirado tokių simptomų, kaip karščiavimas, žaizdos, nuovargis ar dantų problemos. Gydytojas gali rekomenduoti laikinai nutraukti Hefiya vartojimą.

Tuberkuliozė (TB)

- Kadangi yra gauta pranešimų apie tuberkuliozės atvejus pacientams, kurie gydėsi adalimumabu, todėl gydytojas, prieš paskirdamas Hefiya, Jūsų vaiką ištirs dėl tuberkuliozės požymių ir simptomų. Tai apims išsamų medicininį įvertinimą, taip pat ir Jūsų vaiko medicininę anamnezę, įskaitant patikros tyrimų (pvz., rentgenologinio krūtinės ląstos ištyrimo ir tuberkulino testo) paskyrimą. Apie šių tyrimų atlikimą ir rezultatus turi būti pažymėta Paciento Priminimo Kortelėje. Labai svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vaikas sirgo tuberkulioze ar artimai bendravo su sergančiuoju tuberkulioze. Gydymo metu gali atsirasti tuberkuliozė, net jei Jūsų vaikui buvo skirtas prevencinas gydymas nuo tuberkuliozės. Jeigu tuberkuliozės požymių (nuolatinis kosulys, mažėjantis kūno svoris, energijos stygius, nedidelis karščiavimas) ar bet kokios kitos infekcijos simptomų atsiranda gydantis arba po gydymo, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Kelionės / pasikartojančios infekcijos

- Pasakykite gydytojui, jei jūsų vaikas gyveno ar keliavo į regionus, kur grybelinės infekcijos, tokios kaip histoplazmozė, kokcidioidomikozė ar blastomikozė yra labai dažnos.

- Pasakykite gydytojui, jeigu vaikui pasireiškė pasikartojanti infekcija ar būklės, didinančios infekcijų riziką.

Hepatito B virusas

- Pasakykite gydytojui, jei jūsų vaikas yra hepatito B viruso (HBV) nešiotojas, jei serga aktyvia HBV infekcija ar jeigu manote, kad jam yra rizika užsikrėsti HBV. Gydytojas patikrins Jūsų vaiką dėl HBV. Adalimumabo vartojimas gali iššaukti HBV infekcijos pakartotinį suaktyvėjimą asmenims, kurie yra šio viruso nešiotojai. Kai kuriais retai pasitaikančiais atvejais, ypač tuomet, kai jūsų vaikas vartoja kitų vaistų, slopinančiu imuninę sistemą, HBV infekcijos pakartotinis

suaktyvėjimas gali būti pavojingas gyvybei.

Operacijos ar odontologinės procedūros

- Jeigu vaikui planuojama operacija ar dantų gydymas, prašome įspėti Jūsų vaiko gydytoją, kad jis (ji) vartoja Hefiya. Gydytojas gali rekomenduoti laikinai nutraukti Hefiya vartojimą.

Demielinizuojančios ligos

- Jeigu Jūsų vaikas serga ar jam išsivystė demielinizuojanti liga (liga, kuri pažeidžia nervų dangalus, pvz., išsėtinė sklerozė), gydytojas nuspręs, ar Jūsų vaikui skirti Hefiya ir ar tęsti gydymą Hefiya. Nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jei Jūsų vaikui pasireiškia tokie simptomai, kaip regėjimo pokyčiai, rankų ir kojų silpnumas ar sustingimas, ar dilgčiojimas bet kurioje kūno vietoje.

Skiepai

- Vartojant Hefiya, negalima skiepytis tam tikromis vakcinomis, kurių sudėtyje yra gyvų, tačiau susilpnintų ligas sukeliančių bakterijų ar virusų formų, nes jos gali sukelti infekcijas. Prieš savo vaiką skiepydami bet kuria vakcina, pasitarkite su gydytoju. Jei yra galimybė, vaikus rekomenduojama paskiepyti visais skiepais pagal galiojantį skiepų kalendorių prieš pradedant gydyti Hefiya. Jei Jūsų dukra vartoja Hefiya nėštumo metu, Jos kūdikiui bus didesnis infekcijos pavojus maždaug penkis mėnesius nuo paskutinės dozės, kurią dukra buvo paskiepyta nėštumo metu. Svarbu, kad pasakytumėte jos kūdikio gydytojams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad Jūsų dukra vartojo Hefiya nėštumo metu, kad jie galėtų nuspręsti, kada skiepyti jos kūdikį.

Širdies nepakankamumas

- Svarbu pasakyti gydytojui, jei jūsų vaikas sirgo ar serga sunkia širdies liga. Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė nesunkus širdies nepakankamumas ir jis gydomas Hefiya, gydytojas turi atidžiai stebėti jo širdies būklę. Jeigu Jūsų vaikui naujai išsivystė ar paūmėjo esamas širdies nepakankamumas (pvz., prasidėjo dusulys ar patino kojos), nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Karščiavimas, mėlynės, kraujavimas, išblyškusi išvaizda

- Kai kuriems pacientams organizmas gamina nepakankamai kraujo ląstelių, kurios padeda kovoti su infekcijomis arba padeda stabdyti kraujavimą. Jei Jūsų vaikui atsirado karščiavimas, kuris lengvai nepraeina, jei jam (jai) per greitai atsiranda mėlynių ar prasideda kraujavimas, ar jeigu jis atrodo labai išblyškęs, nedelsdami susisiekite su gydytoju. Gali būti, kad gydytojas nutars nutraukti gydymą.

Vėžys

- Labai retais atvejais yra buvę tam tikrų vėžio rūšių vaikams ir suaugusiems pacientams, vartojantiems adalimumabą ar kitus TNFα blokuojančius vaistus. Žmonėms, sergantiems sunkesne reumatoidinio artrito forma ilgesnį laiką, gali būti didesnė už vidutinę rizika susirgti limfoma ir leukemija (vėžio formos, pažeidžiančios kraujo ląsteles ir kaulų čiulpus). Jeigu Jūsų vaikas gydomas Hefiya, gali padidėti rizika susirgti limfoma, leukemija ar kitu vėžiu. Retais atvejais, adalimumabą vartojantiems pacientams pasireiškė specifiškas ir sunkus limfomos tipas. Kai kurie iš šių pacientų taip pat buvo gydomi vaistais azatioprinu ar 6-merkaptopurinu. Pasakykite savo gydytojui, jei kartu su Hefiya jūsų vaikas vartoja azatiopriną ar 6-merkaptopuriną.

- Buvo stebimi nemelanominio odos vėžio atvejai pacientams, vartojusiems adalimumabą. Jei gydymo metu arba po gydymo atsirastų naujų pažeistos odos plotų arba jei esami pažeidimai ar dariniai pasikeistų, pasakykite gydytojui.

- Kitokie nelimfominiai vėžiniai susirgimai pasitaikė pacientams, kurie sirgo tam tikra plaučių liga, vadinama lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), ir buvo gydomi kitu TNFα blokuojančiu vaistu. Jei jūsų vaikas serga LOPL arba jei daug rūko, turėtumėte paklausti gydytojo, ar gydymas TNFα blokuojančiais vaistais jam tinka.

Autoimuninės ligos

- Retais atvejais gydymas Hefiya gali sukelti į vilkligę panašų sindromą. Susisiekite su savo gydytoju, jei pasireikštų nepraeinantis nepaaiškinamas bėrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas ar nuovargis.

Kiti vaistai ir Hefiya

Jeigu jūsų vaikas vartoja ar neseniai vartojo kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Hefiya galima vartoti kartu su metotreksatu ar tam tikrais ligą modifikuojančiais antireumatiniais preparatais (sulfasalazinu, hidroksichlorokvinu, leflunomidu ir injekciniais aukso preparatais), kortikosteroidais arba skausmą malšinančiais vaistais, įskaitant nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU).

Dėl padidėjusios sunkios infekcijos rizikos Hefiya jūsų vaikui negalima vartoti su vaistais, kuriuose yra veikliosios medžiagos anakinros ar abatacepto. Adalimumabo bei kitų TNF antagonistų derinys su anakinra ar abataceptu nerekomenduojamas dėl galimai padidėjusios infekcijos rizikos, įskaitant sunkias infekcijas ir kitas galimas farmakologines sąveikas. Jei kiltų klausimų, kreipkitės į gydytoją.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- Vartodama Hefiya ir mažiausiai 5 mėnesius po paskutiniosios šio vaisto dozės, jūsų dukra turi naudoti adekvačias kontraceptines priemones nėštumui išvengti.
- Jeigu dukra yra nėščia, manote, kad ji galbūt yra nėščia arba planuoja pastoti, tai prieš jai vartojant šį vaistą pasitarkite su jos gydytoju dėl šio vaisto vartojimo.
- Nėštumo metu Hefiya vartoti galima, tik jei yra būtina.
- Remiantis nėščių moterų tyrimu, lyginant nėštumo metu vartojusias adalimumabą moteris ir tas, kurios sirgo tokia pat liga ir adalimumabo nevartojo, didesnės apsigimimų rizikos nepastebėta.
- Hefiya galima vartoti žindymo laikotarpiu.
- Jeigu Jūsų dukra vartoja Hefiya nėštumo metu, jos kūdikiui gali būti didesnis infekcijos pavojus.
- Svarbu, kad prieš skiepijant jos kūdikį pasakytumėte kūdikio gydytojams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad Jūsų dukra nėštumo metu vartojote Hefiya (daugiau informacijos apie vakcinas žr. skyriuje „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Hefiya gali nežymiai paveikti gebėjimą vairuoti, važiuoti dviračiu ar valdyti mechanizmus. Pavartojus Hefiya gali atsirasti jausmas,, kad sukasi kambarys (galvos svaigimas), ir regos sutrikimai.

Hefiya sudėtyje yra natrio

Šio vaisto 0,2 ml dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Hefiya

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojamos Hefiya dozės kiekvienai patvirtintai indikacijai pateiktos toliau lentelėje. Jei Jūsų vaikui reikia kitokios dozės, gydytojas gali skirti kitokio stiprumo Hefiya.

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas		
Amžius ar kūno masė	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Vaikai, paaugliai ir suaugusieji nuo 2 metų amžiaus, sveriantys 30 kg ar daugiau	40 mg kas antrą savaitę.	Netaikytina.
Vaikai ir paaugliai nuo 2 metų amžiaus, sveriantys daugiau kaip 10 kg bet mažiau nei 30 kg	20 mg kas antrą savaitę.	Netaikytina.

Su entezitu susijęs artritas		
Amžius ar kūno masė	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Vaikai, paaugliai ir suaugusieji nuo 6 metų amžiaus, sveriantys 30 kg ar daugiau	40 mg kas antrą savaitę.	Netaikytina.
Vaikai ir paaugliai nuo 6 metų amžiaus, sveriantys daugiau kaip 15 kg bet mažiau kaip 30 kg	20 mg kas antrą savaitę.	Netaikytina.

Plokštelinė psoriazė vaikams		
Amžius ar kūno masė	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Vaikai ir paaugliai nuo 4 iki 17 metų amžiaus, sveriantys 30 kg ar daugiau	Pirmoji 40 mg dozė, po kurios praėjus savaitei vartojama 40 mg. Vėliau įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.	Netaikoma.
Vaikai ir paaugliai nuo 4 iki 17 metų amžiaus, sveriantys nuo 15 kg iki mažiau kaip 30 kg	Pirmoji 20 mg dozė, po kurios praėjus savaitei vartojama 20 mg. Vėliau įprastinė dozė yra 20 mg kas antrą savaitę.	Netaikoma.

Krono liga vaikams		
Amžius ar kūno masė	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Vaikai ir paaugliai nuo 6 iki 17 metų amžiaus, sveriantys 40 kg ar daugiau	Pirmoji 80 mg dozė, po kurios po 2 savaičių vartojama 40 mg. Jei reikia greitesnio atsako, gydytojas gali paskirti pirmąją 160 mg dozę, vėliau, po dviejų savaičių vartojant 80 mg. Vėliau įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.	Jeigu šios dozės poveikis yra nepakankamas, vaiko gydytojas dozę gali padidinti iki 40 mg kas antrą savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.
Vaikai ir paaugliai nuo 6 iki 17 metų amžiaus, sveriantys mažiau kaip 40 kg	Pirmoji 40 mg dozė, po kurios praėjus dviem savaitėms vartojama 20 mg kas antrą savaitę. Jei reikia greitesnio atsako, gydytojas gali paskirti pirmąją 80 mg, po dviejų savaičių 40 mg dozę. Vėliau įprastinė dozė yra 20 mg kas antrą savaitę.	Jeigu šios dozės poveikis yra nepakankamas, vaiko gydytojas gali padidinti dozės vartojimo dažnį iki 20 mg kartą per savaitę.

Neinfekcinis uveitas vaikams		
Amžius ar kūno masė	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Vaikai ir paaugliai nuo 2 metų amžiaus, sveriantys 30 kg ar daugiau	40 mg kas antrą savaitę.	Gydytojas gali paskirti pirmąją 80 mg dozę, kuri gali būti sušvirkšta savaitę iki įprastinės 40 mg dozės kas antrą savaitę vartojimo pradžios. Hefiya rekomenduojamas vartoti kartu su metotreksatu.
Vaikai ir paaugliai nuo 2 metų amžiaus, sveriantys mažiau kaip 30 kg	20 mg kas antrą savaitę.	Gydytojas gali paskirti pirmąją 40 mg dozę, kuri gali būti sušvirkšta savaitę iki įprastinės 20 mg dozės kas antrą savaitę vartojimo pradžios. Hefiya rekomenduojamas vartoti kartu su metotreksatu.

Vartojimo metodas ir būdas

Hefiya vartojamas leidžiant po oda (poodinė injekcija).

Išsamios Hefiya leidimo instrukcijos pateikiamos 7 skyriuje „Naudojimo instrukcijos“.

Ką daryti pavartojus per didelę Hefiya dozę?

Jei atsitiktinai Hefiya vaikui leidote dažniau, negu reikia, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar vaistininką ir paaiškinkite, kad vaikas suvartojo daugiau vaisto nei reikia. Visada su savimi pasiimkite išorinę dėžutę, net jei ji tuščia.

Pamiršus pavartoti Hefiya

Jei pamiršote vaikui suleisti vaistą, kitą Hefiya dozę leiskite iš karto prisiminę. Kitą dozę vaikui leiskite tą dieną, kuri nustatyta pagal pradinį dozavimo režimą, neatsižvelgdami į tai, kad buvote pamiršę dozę.

Nustojus vartoti Hefiya

Jeigu nusprendėte nutraukti Hefiya vartojimą, aptarkite tai su savo vaiko gydytoju. Nutraukus gydymą gali vėl pasireikšti 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 nesunkūs ar vidutinio sunkumo. Tačiau kai kurie jų gali būti sunkūs ir juos reikia gydyti. Šalutinis poveikis gali atsirasti mažiausiai iki 4 mėnesių ar daugiau po paskutinės Hefiya injekcijos.

Nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos, jeigu pastebėjote bet kurį iš toliau nurodytų alerginės reakcijos arba širdies nepakankamumo požymių
- sunkų išbėrimą, dilgėlinę;
- patinusį veidą, plaštakas, kojas;
- pasunkėjusį kvėpavimą, rijimą;
- dusulį, pasireiškiantį fizinio aktyvumo metu arba gulint, arba kojų patinimą.

Kuo greičiau pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote šių reiškinių
- infekcijos požymių ir simptomų, pvz., karščiavimą, negalavimą, žaizdas, dantų problemas, deginimą šlapinantis; silpnumo ar nuovargio pojūtį; kosulį;
- nervų pažeidimo simptomų, pvz., dilgčiojimą; tirpimą; dvejinimąsi akyse; rankų ar kojų silpnumą;
- odos vėžio požymių, pvz., guzelį ar atvirą žaizdą, kuri neužgyja;
- požymių ir simptomų, leidžiančių manyti apie kraujo ligas: užsitęsusį karščiavimą, mėlynių atsiradimą, kraujavimą, blyškumą.

Žemiau išvardyti šalutiniai poveikiai, pastebėti vartojant adalimumabą.

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- injekcijos vietos reakcijos (įskaitant skausmą, tinimą, paraudimą ar niežulį);
- kvėpavimo takų infekcijos (įskaitant peršalimą, slogą, sinusų uždegimą, pneumoniją);
- galvos skausmas;
- pilvo skausmas;
- pykinimas ir vėmimas;
- išbėrimas;
- raumenų 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 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;
- jutimų sutrikimai, tokie kaip dilgčiojimas, diegimas ar tirpimas;
- migrena;
- nervinių šaknelių užspaudimo simptomai (įskaitant nugaros apatinės dalies skausmą ir kojų skausmą);
- regėjimo sutrikimai;
- akių uždegimas;
- akių vokų uždegimas ir akių tinimas;
- galvos svaigimas (jausmas, kad sukasi kambarys);
- stipraus širdies plakimo jutimas;
- aukštas kraujo spaudimas;
- karščio pylimas;
- hematoma (kietas patinimas su sukrešėjusiu krauju);
- kosulys;
- astma;
- dusulys;
- kraujavimas iš virškinimo trakto;
- dispepsija (nevirškinimas, pilvo pūtimas, rėmuo);
- gastroezofaginio refliukso liga;
- sausumo sindromas (įskaitant akių ir burnos sausumą);
- niežulys;
- niežtintis bėrimas;
- kraujosruvos;
- odos uždegimas (toks kaip egzema);
- kojų ir rankų nagų lūžinėjimas;
- padidėjęs prakaitavimas;
- plaukų slinkimas;
- psoriazė ar psoriazės paūmėjimas;
- raumenų spazmai;
- kraujas šlapime;
- inkstų problemos;
- krūtinės skausmas;
- edema (skysčio susikaupimas organizme ir jo sąlygotas paveiktų audinių tinimas);
- karščiavimas;
- trombocitų kiekio sumažėjimas, dėl ko padidėja kraujavimo ir mėlynių rizika;
- sutrikęs gijimas.

Nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- neįprastos infekcijos (įskaitant tuberkuliozę ir kitas infekcijas), kai sumažėja atsparumas 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 (odos vėžio rūšis);
- imuninės sistemos sutrikimai, kurie gali pažeisti plaučius, odą ir limfmazgius (dažniausiai pasireiškiantys sarkoidoze vadinama būklė);
- vaskulitas (kraujagyslių uždegimas);
- tremoras (drebulys);
- neuropatija (nervų pažeidimas);
- insultas;
- klausos netekimas, zvimbimas ausyse;
- nereguliaraus širdies plakimo, lyg dingtų smūgis, jutimas;
- širdies problemos, 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);
- skystis pleuroje (nenormalus skysčių kaupimasis pleuroje);
- kasos uždegimas, dėl kurio gali atsirasti stiprūs nugaros ir pilvo skausmai;
- sunkumas ryjant;
- veido edema (tinimas);
- tulžies pūslės uždegimas, tulžies akmenligė;
- kepenų suriebėjimas (riebalų susikaupimas kepenų ląstelėse);
- naktinis prakaitavimas;
- randai;
- nenormalus raumenų silpnumas;
- sisteminė raudonoji vilkligė (imuninės sistemos liga, 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 (tokie kaip optinio akies nervo uždegimas ir *Guillain-Barre* sindromas – tai būklė kuri sąlygoja raumenų silpnumą, nenormalius jutimus, dilgčiojimą rankose ir viršutinėje kūno dalyje);
- širdies sustojimas;
- plaučių fibrozė (plaučių audinio surandėjimas);
- žarnyno perforacija (anga žarnyno sienelėje);
- hepatitas (kepenų uždegimas);
- hepatito B infekcijos reaktyvacija;
- autoimuninis hepatitas (savo organizmo imuninės sistemos sukeltas kepenų uždegimas);
- odos vaskulitas (odos kraujagyslių uždegimas);
- Stivenso Džonsono *(Stevens-Johnson)* sindromas (gyvybei pavojinga reakcija, kuriai būdingi į gripą panašūs simptomai ir pūslinis išbėrimas);
- veido edema (patinimas), susijusi su alergine reakcija;
- daugiaformė eritema (uždegiminis odos išbėrimas);
- į vilkligę panašus sindromas;
- angioneurozinė edema (lokalus odos patinimas);
- lichenoidinė odos reakcija (rausvai violetinis, niežtintis odos bėrimas).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- hepatospleninė T-ląstelių limfoma (retas kraujo vėžys, dažniausiai mirtina liga);
- 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).

Kai kurie šalutiniai poveikiai, stebėti vartojant adalimumabą, gali būti besimptomiai ir gali būti nustatyti tik atlikus kraujo tyrimus. Įskaitant šiuos:

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- mažas baltųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;
- mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;
- lipidų kiekio kraujyje padidėjimas;
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas.

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- didelis baltųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;
- mažas trombocitų kiekis kraujyje;
- padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje;
- nenormalus natrio kiekis kraujyje;
- mažas kalcio kiekis kraujyje;
- mažas fosfatų kiekis kraujyje;
- didelis gliukozės kiekis kraujyje;
- didelis laktatdehidrogenazės aktyvumas kraujyje;
- autoantikūnai randami kraujyje;
- mažas kalio kiekis kraujyje.

Nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- padidėjęs bilirubino kiekis (kepenų kraujo tyrimas).

Retas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių)

- mažas baltųjų, raudonųjų kraujo kūnelių ir trombocitų kiekis kraujyje.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu 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 Hefiya

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės / lizdinės plokštelės / dėžutės po „EXP“ / „Tinka iki:“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Kitos galimos laikymo sąlygos:

Kai yra reikalinga (pvz., kai Jūs keliaujate), Hefiya gali būti laikomas kambario temperatūroje (iki 25 °C) daugiausia 42 dienas – užtikrinkite, kad jis būtų apsaugotas nuo šviesos. Kai išimtas iš šaldytuvo švirkštas laikomas kambario temperatūroje, jis privalo būti **sunaudotas per 42 dienas arba turi būti išmestas**, net ir tuo atveju, jei jis vėliau buvo vėl įdėtas į šaldytuvą. Jūs turite užsirašyti datą, kada užpildytas švirkštas pirmą kartą buvo išimtas iš šaldytuvo, bei datą, kada švirkštas turi būti išmestas.

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

Hefiya sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra adalimumabas. Kiekviename užpildytame švirkšte yra 20 mg adalimumabo 0,2 ml tirpalo.
- Pagalbinės medžiagos yra adipo rūgštis, manitolis (E 421), polisorbatas 80 (E 433), vandenilio chlorido rūgštis (E 507), natrio hidroksidas (E 524) ir injekcinis vanduo (žr. 2 skyrių „Hefiya sudėtyje yra natrio“).

Hefiya užpildyto švirkšto išvaizda ir jo pakuotės turinys

Hefiya 20 mg injekcinis tirpalas (injekcija) užpildytame švirkšte, skirtame vaikams, tiekiamas kaip 0,2 ml skaidraus arba nežymiai drumsto, bespalvio arba nežymiai gelsvo tirpalo.

Hefiya tiekiamas vienkartiniame skaidriame I tipo stiklo švirkšte (0,2 ml tirpalo) su nerūdijančiojo plieno 29 dydžio adata ir pirštų atrama, guminiu adatos dangteliu (iš termoplastinio elastomero) ir plastmasiniu stūmoklio strypeliu.

Sudėtinės pakuotės dėžutėje yra 2 (2 pakuotės po 1) Hefiya užpildyti švirkštai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.
Hefiya gali būti tiekiamas užpildytame švirkšte ir užpildytame švirkštiklyje.

Registruotojas

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

Gamintojas

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Austrija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austrija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark/Norge/Ísland/Sverige
Sandoz A/S
Tlf./Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Deutschland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España
Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France
Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska
Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia
Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország
Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 99644126

Nederland
Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska
Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România
Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija
Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

Κύπρος
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

United Kingdom (Northern Ireland)
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

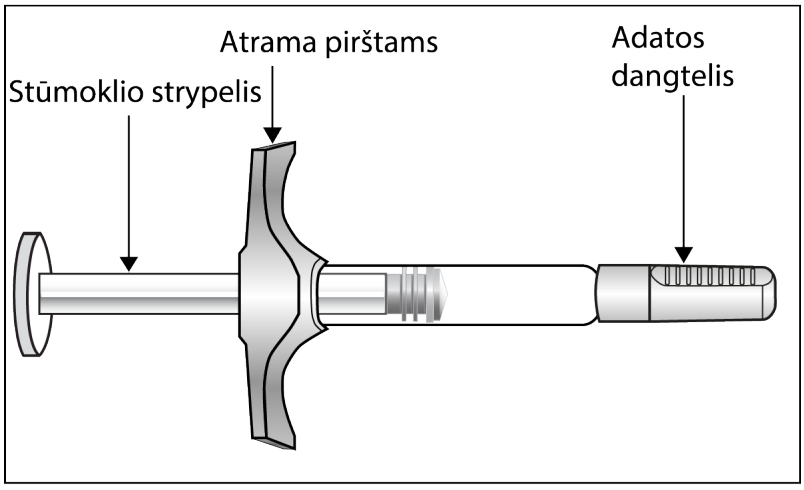
Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu/.

7. Naudojimo instrukcijos

Svarbu laikytis toliau nurodytų instrukcijų siekiant išvengti galimos infekcijos ir užtikrinti tinkamą vaisto naudojimą.

Atidžiai perskaitykite ir įsisavinkite šias naudojimo instrukcijas bei nuosekliai jų laikykitės prieš leisdami Hefiya. Sveikatos priežiūros specialistas parodys, kaip tinkamai paruošti ir pirmą kartą suleisti Hefiya naudojant vienadozį užpildytą švirkštą. Jei turite klausimų, pasitarkite su savo sveikatos priežiūros specialistu.

Vienkartinis Hefiya užpildytas švirkštas



A pav.: Hefiya užpildytas švirkštas

Svarbu laikytis toliau pateiktų nurodymų:

- **nenaudokite** užpildyto švirkšto, jei pažeistas išorinės dėžutės sandarumas, nes tokiu atveju naudoti švirkštą gali būti nesaugu;
- **neatidarykite** vidinės dėžutės, kol nesate pasiruošę naudoti Hefiya užpildytą švirkštą;
- **niekada** nepalikite užpildyto švirkšto be priežiūros, kai kiti asmenys gali juo naudotis;
- jei numetėte švirkštą, **nenaudokite jo,** jei jis atrodo pažeistas arba buvo numestas nuėmus adatos dangtelį;
- **adatos dangtelį nuimkite tik prieš pat injekciją;**
- išimkite Hefiya iš šaldytuvo 15–30 min. prieš injekciją, tai palengvins galimus nemalonius pojūčius;
- **panaudotą švirkštą iš karto išmeskite. Nenaudokite švirkšto pakartotinai. Žr. „4. Panaudotų švirkštų išmetimas“ šių naudojimo instrukcijų pabaigoje;**
- pasikonsultuokite su savo sveikatos priežiūros paslaugų teikėju arba slaugytoju dėl tinkamos injekcijos vietos ir injekcijos metodo, jei Jūsų svoris per mažas arba jei leidžiate vaikui.

Kaip laikyti Hefiya vienadozį užpildytą švirkštą

- **Hefiya** užpildytą švirkštą laikykite gamintojo dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Išorinę užpildytų švirkštų dėžutę laikykite šaldytuve, nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje.
- Jei reikalinga (pvz., jei Jūs keliaujate), užpildytą švirkštą galite laikyti kambario temperatūroje, iki 25 °C, daugiausia 42 dienas.
- Po 42 dienų užpildytą švirkštą, kuris buvo laikomas kambario temperatūroje, išmeskite.
- Jūs turite užsirašyti datą, kada užpildytas švirkštas pirmą kartą buvo išimtas iš šaldytuvo, bei datą, kada švirkštas turi būti išmestas.
- **Nelaikykite** užpildyto švirkšto itin karštoje ar šaltoje aplinkoje.
- **Neužšaldykite** užpildyto švirkšto.
- **Nenaudokite** užpildyto švirkšto pasibaigus tinkamumo laikui, nurodytam ant išorinės dėžutės arba švirkšto etiketės. Jei galiojimo laikas baigėsi, grąžinkite visą pakuotę į vaistinę.

Hefiya ir visus vaistus laikykite vaikams nepasiekiamoje vietoje.

Injekcijai atlikti reikalingos priemonės

Toliau nurodytas priemones padėkite ant švaraus ir plokščio paviršiaus.
Užpildyto švirkšto dėžutėje yra:

- Hefiya užpildytas švirkštas (žr. ***A pav.***). Kiekviename užpildytame švirkšte yra 20 mg /0,2 ml adalimumabo.

Hefiya užpildyto švirkšto dėžutėje nėra (žr. ***B pav.***):

- Alkoholiu suvilgyto tampono
- Vatos kamuolėlio arba marlės
- Aštrių atliekų talpyklos; žr. „**4. Panaudotų švirkštų išmetimas**“ šių naudojimo instrukcijų pabaigoje.
- Lipnaus pleistro.

B pav. Į dėžutę neįtrauktos priemonės

Užpildyto švirkšto paruošimas

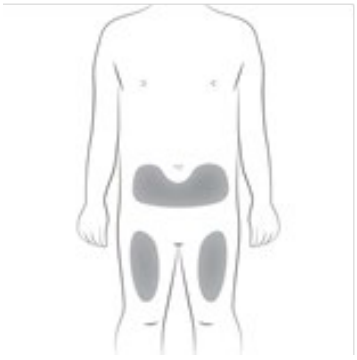
- Norėdami palengvinti nemalonius injekcijos pojūčius, išimkite užpildyto švirkšto dėžutę iš šaldytuvo ir palikite ją **neatidarytą** darbo vietoje maždaug 15–30 min., kad ji pasiektų kambario temperatūrą.
- Išimkite užpildytą švirkštą iš dėžutės ir jį apžiūrėkite. Tirpalas turi būti bespalvis arba nežymiai gelsvas ir skaidrus arba nežymiai drumstas. **Nenaudokite**, jei matomos dalelės ir (arba) pakitusi spalva. Jei tirpalo išvaizda kelia abejonių, pasitarkite su vaistininku.
- **Nenaudokite** užpildyto švirkšto, jei jis pažeistas. Visą preparato pakuotę grąžinkite į vaistinę.
- Patikrinkite ant užpildyto švirkšto nurodytą tinkamumo laiką (EXP). Nenaudokite užpildyto švirkšto tinkamumo laikui pasibaigus.

Susisiekite su vaistininku, jei užpildytas švirkštas neatitinka aukščiau nurodytų kriterijų.

1. Injekcijos vietos parinkimas

Injekcijos vieta – tai kūno vieta, į kurią ketinate suleisti **Hefiya** užpildytą švirkštą.

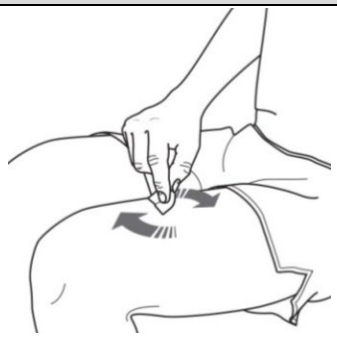
- Rekomenduojama injekcijos vieta yra priekinis šlaunų paviršius. Taip pat galima švirkšti į apatinę pilvo dalį, išskyrus 5 cm sritį aplink bambą (žr. ***C pav.***).
- Kiekvieną injekciją leiskite į vis kitą vietą.
- **Neleiskite** ten, kur oda jautri, pamėlusi, paraudusi, pleiskanojanti ar sukietėjusi. Neleiskite į randus ar strijas.
- Jei sergate psoriaze, **neleiskite** tiesiogiai į psoriatines plokšteles.



C pav. Pasirinkite injekcijos vietą

2. Injekcijos vietos nuvalymas

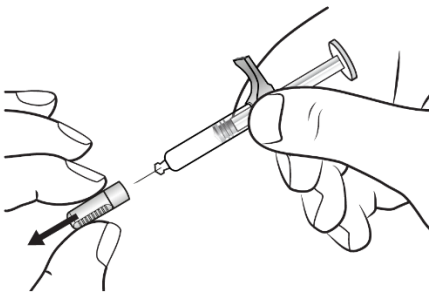
- Kai būsite pasiruošę naudoti užpildytą švirkštą, kruopščiai nusiplaukite rankas muilu ir vandeniu.
- Sukamaisiais judesiais nuvalykite injekcijos vietą alkoholiu suvilgytu tamponu. Leiskite jai išdžiūti prieš injekciją (žr. ***D pav.***).
- Daugiau **nelieskite** šios srities prieš injekciją. Leiskite odai nudžiūti prieš injekciją. Į nuvalytą vietą nepūskite oro nei burna, nei jokiu prietaisu.



D pav. Nuvalykite injekcijos vietą

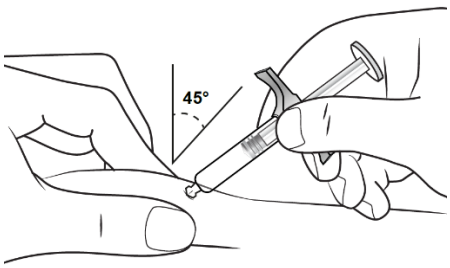
3. Injekcijos suleidimas

- Atsargiai nuimkite adatos dangtelį traukdami jį tiesiai nuo švirkšto (žr. ***E pav.***).
- Išmeskite adatos dangtelį.
- Ties adatos galiuku gali pasirodyti lašelis skysčio. Tai normalu.



E pav. Nuimkite adatos dangtelį

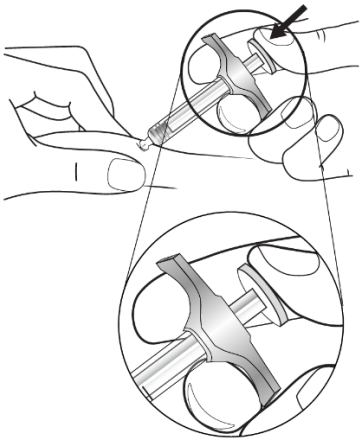
- Švelniai suimkite odą ties injekcijos vieta (žr. ***F pav.***).
- Įstatykite adatą į odą **45° kampu,** kaip parodyta (žr. ***F pav.***).



F pav. Įstatykite adatą

- Laikykite vienadozį užpildytą švirkštą, kaip parodyta (žr. ***G pav.***).
- **Lėtai** spauskite stūmoklį **iki galo**.
- Stūmoklį laikydami visiškai nuspaustą palaikykite švirkštą vietoje 5 sekundes.

- Atsargiai ištraukite adatą tiesiu judesiu iš injekcijos vietos ir paleiskite odą. Injekcijos vietoje gali būti šiek tiek kraujo. Injekcijos vietą 10 sekundžių galite prispausti vatos kamuolėliu arba marle. Injekcijos vietos netrinkite. Jei reikia, injekcijos vietą galite uždengti nedideliu pleistru.



G pav. Spauskite stūmoklį

4. Panaudotų užpildytų švirkštų išmetimas

- Panaudotą švirkštą išmeskite į aštrių atliekų talpyklą (uždaromą, nepraduriamą talpyklą). Dėl Jūsų ir kitų asmenų saugumo ir sveikatos, adatų ir panaudotų švirkštų niekada negalima naudoti pakartotinai.
- Neišmeskite jokių vaistų į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite gydytojo arba vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką. Visi nepanaudoti gaminiai ir atliekos turi būti išmetami pagal vietos reikalavimus.

H pav. *Išmeskite panaudotą užpildytą švirkštą*

Jei turite klausimų, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, kurie žino apie Hefiya.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Hefiya 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
adalimumabas (*adalimumabum*)
40 mg/0,8 ml

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti šį vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Gydytojas Jums įteiks **Paciento Priminimo Kortelę**, kurioje yra svarbios informacijos apie saugumo priemones. Apie tai reikia žinoti prieš pradedant gydytis Hefiya ir gydantis šiuo vaistu. Šią **Paciento Priminimo Kortelę** turėkite su savimi, kol esate gydomi Hefiya ir 4 mėnesius po paskutinės Hefiya injekcijos Jums (arba Jūsų vaikui).
- 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 Hefiya ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Hefiya
3. Kaip vartoti Hefiya
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Hefiya
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Naudojimo instrukcijos

1. Kas yra Hefiya ir kam jis vartojamas

Hefiya veiklioji medžiaga yra adalimumabas. Tai vaistas, veikiantis organizmo imuninę (apsaugos) sistemą.

Hefiya skirtas uždegiminėms ligoms gydyti, tokioms, kaip:
- reumatoidinis artritas;
- jaunatvinis idiopatinis poliartritas;
- su entezitu susijęs artritas;
- ankilozuojantis spondilitas;
- ašinis spondiloartritas be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių;
- psoriazinis artritas;
- psoriazė;
- supūliavęs hidradenitas;
- Krono liga;
- opinis kolitas;
- neinfekcinis uveitas.

Hefiya veiklioji medžiaga yra adalimumabas, monokloninis antikūnas. Monokloniniai antikūnai – tai baltymai, kurie rišasi su specifinėmis organizmo medžiagomis.

Adalimumabo taikinys – baltymas, vadinamas naviko nekrozės faktoriumi (TNFα), kurio padaugėja, kai sergama aukščiau išvardytomis uždegiminėmis ligomis. Prisijungdamas prie TNFα Hefiya blokuoja jo veikimą ir mažina uždegiminį šių ligų procesą.

Reumatoidinis artritas

Reumatoidinis artritas – tai uždegiminė sąnarių liga.

Hefiya vartojamas suaugusiųjų reumatoidinio artrito gydymui. Jeigu Jums yra vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus reumatoidinis artritas, pirmiausia gali paskirti kitą ligą modifikuojantį vaistą, pvz., metotreksatą. Jeigu šių vaistų poveikis yra nepakankamas, reumatoidiniam artritui gydyti paskirs Hefiya.

Hefiya taip pat gali būti vartojamas gydant sunkios formos, aktyvų ir progresuojantį reumatoidinį artritą, kuris iki tol nebuvo gydomas metotreksatu.

Hefiya gali sulėtinti ligos sukeltą sąnarių kremzlės ir kaulo struktūrinį pakenkimą ir pagerinti fizinę funkciją.

Paprastai Hefiya yra vartojamas su metotreksatu. Jeigu gydytojas nuspręs, kad metotreksato nereikia, Hefiya galima vartoti vieną.

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas ir su entezitu susijęs artritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas ir su entezitu susijęs artritas yra sąnarių uždegiminės ligos, kurios paprastai prasideda vaikystėje.

Hefiya vartojamas vaikų ir paauglių nuo 2 metų iki 17 metų jaunatvinio idiopatinio poliartrito gydymui bei vaikų ir paauglių nuo 6 metų iki 17 metų amžiaus su entezitu susijusio artrito gydymui. Pacientams galėjo būti skiriama kitų ligos eigą keičiančių vaistų, tokių kaip metotreksatas. Jei šių vaistų poveikis yra nepakankamas, jaunatvinio idiopatinio poliartrito ir su entezitu susijusio artrito gydymui pacientams bus paskirtas Hefiya.

Ankilozuojantis spondilitas ir ašinis spondiloartritas be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių

Ankilozuojantis spondilitas ir ašinis spondiloartritas be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių – tai stuburo uždegiminė liga.

Hefiya vartojamas šių suaugusiųjų ligų gydymui. Jeigu sergate ankilozuojančiu spondilitu ar ašiniu spondiloartritu be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių, Jums pirmiausia paskirs kitų vaistų. Jeigu šių vaistų poveikis yra nepakankamas, ligos požymiams ir simptomams sumažinti Jums paskirs Hefiya.

Plokštelinė psoriazė suaugusiesiems ir vaikams

Plokštelinė psoriazė yra uždegiminė odos liga, kurios metu ant odos atsiranda raudoni sluoksniuoti su plutele ir padengti sidabriniais žvynais plotai. Plokštelinė psoriazė gali paveikti ir nagus, dėl to jie ima trupėti, sustorėja ir atstoja nuo nago guolio, o tai gali būti skausminga. Manoma, kad psoriazę sukelia imuninės sistemos sutrikimas, dėl kurio padidėja odos ląstelių gamyba.

Hefiya vartojamas suaugusiųjų vidutinio sunkumo ir sunkiai plokštelinei psoriazei gydyti. Hefiya skiriamas gydyti sunkią plokštelinę psoriazę vaikams ir paaugliams nuo 4 iki 17 metų amžiaus, kuriems ant odos tepami vaistai ir gydymas UV spinduliais buvo neveiksmingi ar kuriems šie gydymo metodai netinka.

Psoriazinis artritas

Psoriazinis artritas yra su psoriaze susijusi sąnarių uždegiminė liga.

Hefiya vartojamas suaugusiųjų psoriazinio artrito gydymui. Nustatyta, kad Hefiya lėtina ligos sukelto

sąnario kremzlės bei kaulo pažeidimo progresavimą ir gerina fizinę funkciją.

Supūliavęs hidradenitas suaugusiesiems ir paaugliams

Supūliavęs hidradenitas (*Hidradenitis suppurativa)* yra lėtinė ir dažnai skausminga uždegiminė odos liga. Jos simptomai apima skausmingus mazgelius (gumbus) ir abscesus (votis), iš kurių gali išsiskirti pūliai. Dažniausiai paveikiamos tam tikros odos vietos, pvz., oda po krūtimis, pažastys, vidinė šlaunų pusė, kirkšnys ir sėdmenys. Pažeistose vietose gali likti randų.

Hefiya vartojamas suaugusiųjų pacientų ir 12 metų amžiaus arba vyresnių paauglių supūliavusiam hidradenitui gydyti. Hefiya gali sumažinti esančių mazgelių ir abscesų skaičių, o taip pat dažnai su liga susijusį skausmą. Jums pirmiausia gali paskirti kitų vaistų. Jeigu šių vaistų poveikis yra nepakankamas, Jums paskirs Hefiya.

Krono liga suaugusiesiems ir vaikams

Krono liga yra uždegiminė žarnyno liga.

Hefiya vartojamas suaugusiųjų ir vaikų nuo 6 metų iki 17 metų amžiaus Krono ligos gydymui. Jeigu sergate Krono liga, pirmiausia Jus gydys kitais vaistais. Jei tie vaistai nesukels pakankamo atsako, Krono ligos požymiams ir simptomams palengvinti Jums paskirs Hefiya.

Opinis kolitas suaugusiesiems ir vaikams

Opinis kolitas yra uždegiminė storosios žarnos liga.

Hefiya yra vartojamas suaugusiesiems ir vaikams nuo 6 iki 17 metų, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkiu opiniu kolitu, gydyti. Jeigu sergate opiniu kolitu, Jums pirmiausia gali būti skiriami kiti vaistai. Jeigu šių vaistų poveikis yra nepakankamas, Jums bus skiriamas Hefiya tam, kad sumažintų Jūsų ligos požymius ir simptomus.

Neinfekcinis uveitas suaugusiesiems ir vaikams

Neinfekcinis uveitas yra uždegiminė liga, paveikianti tam tikras akies dalis. Dėl uždegimo pablogėja regėjimas ir (arba) akyse atsiranda drumsčių (juodų taškų arba smulkių linijų, kurie juda regėjimo lauke). Hefiya mažina šį uždegimą.

Hefiya skiriamas:
- suaugusiems pacientams, sergantiems neinfekciniu uveitu su uždegimu, paveikiančiu užpakalinę akies dalį, gydyti;
- vaikams nuo 2 metų amžiaus, sergantiems lėtiniu neinfekciniu uveitu su uždegimu, paveikiančiu priekinę akies dalį, gydyti.

Šis uždegimas gali sukelti regėjimo pablogėjimą ir / ar drumsčių (juodų taškelių ar plonų judančių regėjimo lauke linijų) atsiradimą. Hefiya veikia mažindamas šį uždegimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Hefiya

Hefiya vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija adalimumabui ar bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);

- jeigu Jums yra sunki infekcija, įskaitant ir tuberkuliozę, sepsį (kraujo užkrėtimą) ir kitas oportunistines infekcijas (neįprastos infekcijos, susijusios su silpna imunine sistema). Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu yra infekcijos simptomų, pvz., karščiavimas, žaizdos, nuovargis, dantų

problemos (žr. „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“);

- jeigu yra vidutinio sunkumo ar sunkus širdies nepakankamumas. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu Jums buvo arba yra sunki širdies liga (žr. „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Hefiya.

Alerginė reakcija

- Jeigu yra alerginių reakcijų, pvz., spaudimas krūtinėje, švokštimas, svaigimas, tinimas ar išbėrimas – daugiau Hefiya neleiskite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes retais atvejais šios reakcijos gali būti pavojingos gyvybei.

Infekcija

- Jeigu yra infekcija, taip pat ilgalaikė ar lokalizuota infekcija (pvz., kojos opa) – prieš pradėdami vartoti Hefiya, pasitarkite su gydytoju. Jeigu kuo nors abejojate, kreipkitės į gydytoją.

- Vartodami Hefiya, galite daug greičiau įgyti infekciją. Ši rizika gali padidėti, jeigu Jūsų plaučių funkcija yra pablogėjusi. Tai gali būti sunkios infekcijos, tokios kaip tuberkuliozė, virusinės, grybelinės, parazitinės ir bakterinės ar kitos neįprastų infekcinių organizmų sukeltos infekcijos ir sepsis (kraujo užkrėtimas). Retais atvejais šios infekcijos gali būti pavojingos gyvybei. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu atsirado tokių simptomų, kaip karščiavimas, žaizdos, nuovargis ar dantų problemos. Gydytojas gali rekomenduoti laikinai nutraukti Hefiya vartojimą.

Tuberkuliozė (TB)

- Kadangi yra gauta pranešimų apie tuberkuliozės atvejus pacientams, kurie gydėsi adalimumabu, todėl gydytojas, prieš paskirdamas Hefiya, Jus ištirs dėl tuberkuliozės požymių ir simptomų. Tai apims išsamų medicininį įvertinimą, taip pat ir Jūsų medicininę anamnezę, įskaitant patikros tyrimų (pvz., rentgenologinio krūtinės ląstos ištyrimo ir tuberkulino testo) paskyrimą. Apie šių tyrimų atlikimą ir rezultatus turi būti pažymėta Paciento Priminimo Kortelėje. Labai svarbu pasakyti gydytojui, jeigu sirgote tuberkulioze ar artimai bendravote su sergančiuoju tuberkulioze. Gydymo metu gali atsirasti tuberkuliozė, net jei Jūs gavote prevencinį gydymą dėl tuberkuliozės. Jeigu tuberkuliozės požymių (nuolatinis kosulys, mažėjantis kūno svoris, apatija, nedidelis karščiavimas) ar bet kokios kitos infekcijos simptomų atsiranda gydantis arba po gydymo, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Kelionės / pasikartojančios infekcijos

- Pasakykite gydytojui, jei gyvenote ar keliavote į regionus, kur grybelinės infekcijos, tokios kaip histoplazmozė, kokcidioidomikozė ar blastomikozė yra dažnos.

- Pasakykite gydytojui, jeigu buvo pasikartojanti infekcija ar būklės, didinančios infekcijų riziką.

Hepatito B virusas

- Pasakykite gydytojui, jei esate hepatito B viruso (HBV) nešiotojas, jei sergate aktyvia HBV infekcija ar jeigu manote, kad Jums yra rizika užsikrėsti HBV. Gydytojas patikrins Jus dėl HBV. Adalimumabo vartojimas gali iššaukti HBV infekcijos pakartotinį suaktyvėjimą asmenims, kurie yra šio viruso nešiotojai. Kai kuriais retai pasitaikančiais atvejais, ypač tuomet, kai vartojate kitų vaistų, slopinančiu imuninę sistemą, HBV infekcijos pakartotinis suaktyvėjimas gali būti pavojingas gyvybei.

Amžius virš 65 metų

- Jeigu esate vyresnis nei 65 metų amžiaus, vartodamas Hefiya, galite būti imlesnis infekcijoms. Kol esate gydomas Hefiya, Jūs ir Jūsų gydytojas turėtumėte atkreipti ypatingą dėmesį į infekcijos požymius. Jeigu Jums atsirado infekcijų simptomų, tokių kaip karščiavimas, žaizdos, nuovargio jausmas ar dantų problemos, yra svarbu pasakyti gydytojui.

Operacijos ar odontologinės procedūros

- Jeigu planuojate operuotis ar gydytis dantis, prašome įspėti Jūsų gydytoją, kad Jūs vartojate Hefiya. Gydytojas gali rekomenduoti laikinai nutraukti Hefiya vartojimą.

Demielinizuojančios ligos

- Jeigu sergate ar Jums išsivysto demielinizuojanti liga (liga, kuri pažeidžia nervų dangalus, pvz., išsėtinė sklerozė), gydytojas nuspręs, ar Jums skirti Hefiya ir ar tęsti gydymą Hefiya. Nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jei Jums pasireiškia tokie simptomai, kaip regėjimo pokyčiai, rankų ir kojų silpnumas ar sustingimas, ar dilgčiojimas bet kurioje kūno vietoje.

Skiepai

- Vartojant Hefiya, negalima skiepytis tam tikromis vakcinomis, kurių sudėtyje yra gyvų, tačiau susilpnintų ligas sukeliančių bakterijų ar virusų formų, nes jos gali sukelti infekcijas. Prieš skiepydamiesi bet kuria vakcina, pasitarkite su gydytoju. Jei yra galimybė, vaikus rekomenduojama paskiepyti visais skiepais pagal galiojantį skiepų kalendorių prieš pradedant gydyti Hefiya. Jei Jūs vartojote Hefiya nėštumo metu, Jūsų kūdikiui bus didesnis infekcijos pavojus maždaug penkis mėnesius nuo paskutinės dozės, kurią gavote nėštumo metu. Svarbu, kad pasakytumėte savo kūdikio gydytojams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad Jūs vartojote Hefiya nėštumo metu, kad jie galėtų nuspręsti, kada skiepyti Jūsų kūdikį.

Širdies nepakankamumas

- Svarbu pasakyti gydytojui, jei sirgote ar sergate sunkia širdies liga. Jeigu Jums yra nesunkus širdies nepakankamumas ir Jūs gydotės Hefiya, gydytojas atidžiai Jus stebės dėl širdies nepakankamumo. Jeigu Jums naujai išsivystė ar paūmėjo esamas širdies nepakankamumas (pvz., prasidėjo dusulys ar patino kojos), nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Karščiavimas, mėlynės, kraujavimas, išblyškusi išvaizda

- Kai kuriems pacientams organizmas gamina nepakankamai kraujo ląstelių, kurios padeda kovoti su infekcijomis arba padeda stabdyti kraujavimą. Jei Jums atsirado karščiavimas, kuris lengvai nepraeina, jei per greitai atsiranda mėlynių ar prasideda kraujavimas, ar jeigu atrodote labai išblyškęs, nedelsdami susisiekite su gydytoju. Gali būti, kad gydytojas nutars nutraukti gydymą.

Vėžys

- Labai retais atvejais yra buvę tam tikrų vėžio rūšių vaikams ir suaugusiems pacientams, vartojantiems adalimumabą ar kitus TNFα blokuojančius vaistus. Žmonėms, sergantiems sunkesne reumatoidinio artrito forma ilgesnį laiką, gali būti didesnė už vidutinę rizika susirgti limfoma ir leukemija (vėžio formos, pažeidžiančios kraujo ląsteles ir kaulų čiulpus). Jeigu Jūs gydomas Hefiya, gali padidėti rizika susirgti limfoma, leukemija ar kitu vėžiu. Retais atvejais, adalimumabą vartojantiems pacientams pasireiškė specifiškas ir sunkus limfomos tipas. Kai kurie iš šių pacientų taip pat buvo gydomi vaistais azatioprinu ar 6-merkaptopurinu. Pasakykite savo gydytojui, jei kartu su Hefiya vartojate azatiopriną ar 6-merkaptopuriną.

- Buvo stebimi nemelanominio odos vėžio atvejai pacientams, vartojusiems adalimumabą. Jei gydymo metu arba po gydymo atsirastų naujų pažeistos odos plotų arba jei esami pažeidimai ar dariniai pasikeistų, pasakykite gydytojui.

- Kitokie nelimfominiai vėžiniai susirgimai pasitaikė pacientams, kurie sirgo tam tikra plaučių liga, vadinama lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), ir buvo gydomi kitu TNFα blokuojančiu vaistu. Jei sergate LOPL arba jei daug rūkote, turėtumėte paklausti gydytojo, ar gydymas TNFα blokuojančiais vaistais Jums tinka.

Autoimuninės ligos

- Retais atvejais gydymas Hefiya gali sukelti į vilkligę panašų sindromą. Susisiekite su savo gydytoju, jei pasireikštų nepraeinantis nepaaiškinamas bėrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas ar nuovargis.

Vaikams ir paaugliams

- Vakcinacija: prieš pradedant vartoti Hefiya vaikai, jeigu tai yra įmanoma, turi būti paskiepyti visomis reikiamomis vakcinomis.
- Hefiya vaikams, sergantiems jaunatviniu idiopatiniu poliartritu, jeigu jie yra jaunesni nei 2 metų amžiaus, vartoti negalima.

Kiti vaistai ir Hefiya

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Hefiya galima vartoti kartu su metotreksatu ar tam tikrais ligą modifikuojančiais antireumatiniais preparatais (sulfasalazinu, hidroksichlorokvinu, leflunomidu ir injekciniais aukso preparatais), kortikosteroidais arba skausmą malšinančiais vaistais, įskaitant nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU).

Dėl padidėjusios sunkios infekcijos rizikos Hefiya negalima vartoti su vaistais, kuriuose yra veikliosios medžiagos anakinros ar abatacepto. Adalimumabo bei kitų TNF antagonistų derinys su anakinra ar abataceptu nerekomenduojamas dėl galimai padidėjusios infekcijos rizikos, įskaitant sunkias infekcijas ir kitas galimas farmakologines sąveikas. Jei kiltų klausimų, kreipkitės į gydytoją.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- Vartodama Hefiya ir mažiausiai 5 mėnesius po paskutiniosios šio vaisto dozės, turite vartoti adekvačias kontraceptines priemones nėštumui išvengti.
- Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju dėl šio vaisto vartojimo.
- Nėštumo metu Hefiya vartoti galima, tik jei yra būtina.
- Remiantis nėščių moterų tyrimu, lyginant nėštumo metu vartojusias adalimumabą moteris ir tas, kurios sirgo tokia pat liga ir adalimumabo nevartojo, didesnės apsigimimų rizikos nepastebėta.
- Hefiya galima vartoti žindymo laikotarpiu.
- Jeigu Jūs vartojote Hefiya nėštumo metu, Jūsų kūdikiui gali būti didesnis infekcijos pavojus.
- Svarbu, kad prieš skiepijant kūdikį pasakytumėte savo kūdikio gydytojams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad Jūs nėštumo metu vartojote Hefiya (daugiau informacijos apie vakcinas žr. skyriuje „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Hefiya gali nežymiai paveikti gebėjimą vairuoti, važiuoti dviračiu ar valdyti mechanizmus. Pavartojus Hefiya gali atsirasti jausmas,, kad sukasi kambarys (galvos svaigimas), ir regos sutrikimai.

Hefiya 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 Hefiya

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Hefiya tiekiamas 40 mg švirkštiklyje ir 20 bei 40 mg užpildytuose švirkštuose pacientams, vartojantiems visą 20 mg arba 40 mg dozę.

Reumatoidinis artritas, psoriazinis artritas, ankilozuojantis spondilitas ar ašinis spondilioartritas be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių		
Amžius ir kūno svoris	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Suaugusieji	Vieną 40 mg kas antrą savaitę.	Reumatoidinio artrito atveju vartojant Hefiya tęsiamas metotreksato vartojimas. Gydytojui nustačius, kad metotreksatas yra netinkamas, Hefiya galima vartoti atskirai. Jei sergate reumatoidiniu artritu ir metotreksato su Hefiya nevartojate, gydytojas gali nuspręsti skirti 40 mg Hefiya kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas		
Amžius ir kūno svoris	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Vaikai, paaugliai ir suaugusieji nuo 2 metų amžiaus, sveriantys 30 kg ar daugiau	40 mg kas antrą savaitę.	Netaikoma.
Vaikai ir paaugliai nuo 2 metų amžiaus, sveriantys daugiau kaip 10 kg bet mažiau nei 30 kg	20 mg kas antrą savaitę.	Netaikoma.

Su entezitu susijęs artritas		
Amžius ir kūno svoris	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Vaikai, paaugliai ir suaugusieji nuo 6 metų amžiaus, sveriantys 30 kg ar daugiau	40 mg kas antrą savaitę.	Netaikoma.
Vaikai ir paaugliai, nuo 6 metų amžiaus, sveriantys daugiau kaip 15 kg bet mažiau kaip 30 kg	20 mg kas antrą savaitę.	Netaikoma.

Psoriazė		
Amžius ir kūno svoris	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Suaugusieji	Pirmoji 80 mg dozė (po 40 mg. du kartus per dieną) , Vėliau įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.	Netaikoma.

Plokštelinė psoriazė vaikams		
Amžius ir kūno svoris	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Vaikai, paaugliai ir suaugusieji nuo 4 iki 17 metų amžiaus, sveriantys 30 kg ar daugiau	Pirmoji 40 mg dozė, po savaitės sekanti 40 mg dozė. Vėliau įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.	Netaikoma.
Vaikai ir paaugliai, nuo 4 iki 17 metų amžiaus, sveriantys daugiau kaip 15 kg bet mažiau kaip 30 kg	Pirmoji 20 mg dozė, po savaitės sekanti 20 mg dozė. Vėliau įprastinė dozė yra 20 mg kas antrą savaitę.	Netaikoma.

Pūlingas hidradenitas		
Amžius ir kūno svoris	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Suaugusieji	Pirmoji 160 mg dozė (keturios 40 mg injekcijos per vieną dieną arba dvi 40 mg injekcijos per dieną dvi dienas iš eilės), po jų praėjus dviems savaitėms skiriama 80 mg dozė (dvi 40 mg injekcijos tą pačią dieną). Dar po dviejų savaičių gydymas tęsiamas 40 mg doze kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę, kaip nurodė gydytojas.	Rekomenduojama pažeistas vietas kiekvieną dieną valyti antiseptiku.

Pūlingas hidradenitas		
Amžius ir kūno svoris	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Paaugliai nuo 12 iki 17 metų amžiaus, sveriantys 30 kg ar daugiau	Pirmoji 80 mg dozė (dvi 40 mg injekcijos per vieną dieną), vėliau, po savaitės gydymas tęsiamas 40 mg doze kas antrą savaitę.	Jei šios dozės poveikis nepakankamas, gydytojas dozę gali padidinti iki 40 mg kartą per savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę. Rekomenduojama pažeistas vietas kiekvieną dieną valyti antiseptiku.

Krono liga		
Amžius ir kūno svoris	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Suaugusieji	Pirmoji 80 mg dozė (dvi 40 mg injekcijos per vieną dieną), po kurios po 2 savaičių vartojama 40 mg kas antrą savaitę. Jei reikia greitesnio atsako, gydytojas gali paskirti pirmąją 160 mg dozę (keturias 40 mg injekcijas per vieną dieną arba dvi 40 mg injekcijas per dieną dvi dienas iš eilės), vėliau, po dviejų savaičių vartojant 80 mg (dvi 40 mg injekcijas per vieną dieną). Vėliau įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.	Jeigu šios dozės poveikis yra nepakankamas, vaiko gydytojas dozę gali padidinti iki 40 mg kas antrą savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Krono liga vaikams		
Amžius ir kūno svoris	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Vaikai ir paaugliai nuo 6 iki 17 metų amžiaus, sveriantys kaip 40 kg ir daugiau	Pirmoji 80 mg dozė (dvi 40 mg injekcijos per vieną dieną), po kurios po 2 savaičių vartojama 40 mg kas antrą savaitę. Jei reikia greitesnio atsako, gydytojas gali paskirti pirmąją 160 mg dozę (keturias 40 mg injekcijas per vieną dieną arba dvi 40 mg injekcijas per dieną dvi dienas iš eilės), vėliau, po dviejų savaičių vartojant 80 mg (dvi 40 mg injekcijas per vieną dieną). Vėliau įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.	Jeigu šios dozės poveikis yra nepakankamas, vaiko gydytojas dozę gali padidinti iki 40 mg kas antrą savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Krono liga vaikams		
Amžius ir kūno svoris	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Vaikai ir paaugliai nuo 6 iki 17 metų amžiaus, sveriantys mažiau kaip 40 kg	Pirmoji 40 mg dozė, po kurios praėjus dviem savaitėms vartojama 20 mg kas antrą savaitę. Jei reikia greitesnio atsako, gydytojas gali paskirti pirmąją 80 mg (dvi 40 mg injekcijas per dieną), po dviejų savaičių 40 mg dozę. Vėliau įprastinė dozė yra 20 mg kas antrą savaitę.	Jeigu šios dozės poveikis yra nepakankamas, vaiko gydytojas gali padidinti dozės vartojimo dažnį iki 20 mg kartą per savaitę.

Opinis kolitas		
Amžius ir kūno svoris	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Suaugusieji	Pirmoji dozė yra 160 mg (keturios 40 mg injekcijos per vieną dieną dvi dienas iš eilės), toliau po dviejų savaičių gydymas tęsiamas skiriant 80 mg dozę (dvi 40 mg injekcija per vieną dieną). Vėliau įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.	Jeigu šios dozės poveikis yra nepakankamas, gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kartą per savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Opinis kolitas vaikams		
Amžius ir kūno svoris	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Vaikai ir paaugliai nuo 6 metų amžiaus, sveriantys 40 kg ir daugiau	Pradinė dozė yra 160 mg (keturios 40 mg injekcijos per vieną parą arba dvi 40 mg injekcijos per parą dvi paras iš eilės), vėliau skiriant 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per parą) po dviejų savaičių. Vėliau įprastinė dozė yra 80 mg kas antrą savaitę (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą).	Pacientai, kuriems sueina 18 metų, kai jie vartoja 80 mg kas antrą savaitę, turėtų tęsti jiems skirtos dozės vartojimą.
Vaikai ir paaugliai nuo 6 metų amžiaus, sveriantys mažiau kaip 40 kg	Pradinė dozė yra 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą), po dviejų savaičių 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.

Neinfekcinis uveitas		
Amžius ir kūno svoris	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Suaugusieji	Pirmoji dozė 80 mg (po 40 mg du kartus per dieną) kas antrą savaitę kartu su metotreksatu.	Sergant neinfekciniu uveitu kartu su Hefiya galima tęsti kortikosteroidų ar kitų imuninę sistemą veikiančių vaistų vartojimą. Hefiya taip pat galima vartoti atskirai. Hefiya injekcijas turite tęsti tiek, kiek nurodė gydytojas.
Vaikai ir paaugliai nuo 2 metų amžiaus, sveriantys daugiau kaip 30 kg	40 mg kas antrą savaitę kartu su metotreksatu.	Gydytojas gali paskirti pirmąją 80 mg dozę, kuri gali būti sušvirkšta savaitę iki įprastos dozės vartojimo pradžios.
Vaikai ir paaugliai nuo 2 metų amžiaus, sveriantys mažiau kaip 30 kg	20 mg kas antrą savaitę kartu su metotreksatu.	Gydytojas gali paskirti pirmąją 40 mg dozę, kuri gali būti sušvirkšta savaitę iki įprastos dozės vartojimo pradžios.

Vartojimo metodas ir būdas

Hefiya vartojamas leidžiant po oda (poodinė injekcija).

Išsamios Hefiya leidimo instrukcijos pateikiamos 7 skyriuje **„Naudojimo instrukcijos“.**

Ką daryti pavartojus per didelę Hefiya dozę?

Jei atsitiktinai Hefiya leidote dažniau, negu reikia, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar vaistininką ir paaiškinkite, kad pavartojote daugiau vaisto nei reikia. Visada su savimi pasiimkite išorinę dėžutę, net jei ji tuščia.

Pamiršus pavartoti Hefiya

Jei pamiršote suleisti vaistą, kitą Hefiya dozę leiskite iš karto prisiminę. Kitą dozę leiskite tą dieną, kuri nustatyta pagal pradinį dozavimo režimą, neatsižvelgdami į tai, kad buvote pamiršę dozę.

Nustojus vartoti Hefiya

Jeigu nusprendėte nutraukti Hefiya vartojimą, aptarkite tai su savo gydytoju. Nutraukus gydymą gali vėl pasireikšti Jūsų 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 nesunkūs ar vidutinio sunkumo. Tačiau kai kurie jų gali būti sunkūs ir juos reikia gydyti. Šalutinis poveikis gali atsirasti mažiausiai iki 4 mėnesių ar daugiau po paskutinės Hefiya injekcijos.

Nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos, jeigu pastebėjote bet kurį iš toliau nurodytų alerginės reakcijos arba širdies nepakankamumo požymių
- sunkų išbėrimą, dilgėlinę;
- patinusį veidą, plaštakas, kojas;
- pasunkėjusį kvėpavimą, rijimą;
- dusulį, pasireiškiantį įsitempus arba gulin, arba kojų patinimą.

Kuo greičiau pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote šių reiškinių
- infekcijos požymių ir simptomų, pvz., karščiavimą, negalavimą, žaizdas, dantų problemas, deginimą šlapinantis; silpnumo ar nuovargio pojūtį; kosulį;
- nervų pažeidimo simptomų, pvz., dilgčiojimą; tirpimą; dvejinimąsi akyse; rankų ar kojų silpnumą;
- odos vėžio požymių, pvz., guzelį ar atvirą žaizdą, kuri neužgyja;
- požymių ir simptomų, leidžiančių manyti apie kraujo ligas: užsitęsusį karščiavimą, mėlynių atsiradimą, kraujavimą, blyškumą.

Žemiau išvardyti šalutiniai poveikiai, pastebėti vartojant adalimumabą.

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- injekcijos vietos reakcijos (įskaitant skausmą, tinimą, paraudimą ar niežulį);
- kvėpavimo takų infekcijos (įskaitant peršalimą, slogą, sinusų uždegimą, pneumoniją);
- galvos skausmas;
- pilvo skausmas;
- pykinimas ir vėmimas;
- išbėrimas;
- raumenų 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 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;
- jutimų sutrikimai, tokie kaip dilgčiojimas, diegimas ar tirpimas;
- migrena;
- nervinių šaknelių užspaudimo simptomai (įskaitant nugaros apatinės dalies skausmą ir kojų skausmą);
- regėjimo sutrikimai;
- akių uždegimas;
- akių vokų uždegimas ir akių tinimas;
- galvos svaigimas (jausmas, kad sukasi kambarys);
- stipraus širdies plakimo jutimas;

- aukštas kraujo spaudimas;
- karščio pylimas;
- hematoma (kietas patinimas su sukrešėjusiu krauju);
- kosulys;
- astma;
- dusulys;
- kraujavimas iš virškinimo trakto;
- dispepsija (nevirškinimas, pilvo pūtimas, rėmuo);
- gastroezofaginio refliukso liga;
- sausumo sindromas (įskaitant akių ir burnos sausumą);
- niežulys;
- niežtintis bėrimas;
- kraujosruvos;
- odos uždegimas (toks kaip egzema);
- kojų ir rankų nagų lūžinėjimas;
- padidėjęs prakaitavimas;
- plaukų slinkimas;
- psoriazė ar psoriazės paūmėjimas;
- raumenų spazmai;
- kraujas šlapime;
- inkstų problemos;
- krūtinės skausmas;
- edema (skysčio susikaupimas organizme ir jo sąlygotas paveiktų audinių tinimas);
- karščiavimas;
- trombocitų kiekio sumažėjimas, dėl ko padidėja kraujavimo ir mėlynių rizika;
- sutrikęs gijimas.

Nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- neįprastos infekcijos (įskaitant tuberkuliozę ir kitas infekcijas), kai sumažėja atsparumas 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 (odos vėžio rūšis);
- imuninės sistemos sutrikimai, kurie gali pažeisti plaučius, odą ir limfmazgius (dažniausiai pasireiškiantys sarkoidoze vadinama būklė);
- vaskulitas (kraujagyslių uždegimas);
- tremoras;
- neuropatija (nervų pažeidimas);
- insultas;
- dvejinimasis akyse;
- klausos netekimas, zvimbimas ausyse;
- nereguliaraus širdies plakimo, lyg dingtų smūgis, jutimas;
- širdies problemos, 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);
- skystis pleuroje (nenormalus skysčių kaupimasis pleuroje);
- kasos uždegimas, dėl kurio gali atsirasti stiprūs nugaros ir pilvo skausmai;
- sunkumas ryjant;
- veido edema (tinimas);

- tulžies pūslės uždegimas, tulžies akmenligė;
- kepenų suriebėjimas (riebalų susikaupimas kepenų ląstelėse);
- naktinis prakaitavimas;
- randai;
- nenormalus raumenų silpnumas;
- sisteminė raudonoji vilkligė (imuninės sistemos liga, 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 (tokie kaip optinio akies nervo uždegimas ir *Guillain-Barre* sindromas – tai būklė kuri sąlygoja raumenų silpnumą, nenormalius jutimus, dilgčiojimą rankose ir viršutinėje kūno dalyje);
- širdies sustojimas;
- plaučių fibrozė (plaučių audinio surandėjimas);
- žarnyno perforacija (anga žarnyno sienelėje);
- hepatitas (kepenų uždegimas);
- hepatito B infekcijos reaktyvacija;
- autoimuninis hepatitas (savo organizmo imuninės sistemos sukeltas kepenų uždegimas);
- odos vaskulitas (odos kraujagyslių uždegimas);
- Stivenso-Džonsono *(Stevens-Johnson)* sindromas (gyvybei pavojinga reakcija, kuriai būdingi į gripą panašūs simptomai ir pūslinis išbėrimas);
- veido edema (patinimas), susijusi su alergine reakcija;
- daugiaformė eritema (uždegiminis odos išbėrimas);
- į vilkligę panašus sindromas;
- angioneurozinė edema (lokalus odos patinimas);
- lichenoidinė odos reakcija (rausvai violetinis, niežtintis odos bėrimas).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- hepatospleninė T-ląstelių limfoma (retas kraujo vėžys, dažniausiai mirtina liga);
- 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).

Kai kurie šalutiniai poveikiai, stebėti vartojant adalimumabą, gali būti besimptomiai ir gali būti nustatyti tik atlikus kraujo tyrimus. Įskaitant šiuos:

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- mažas baltųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;
- mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;
- lipidų kiekio kraujyje padidėjimas;
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas.

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- didelis baltųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;
- mažas trombocitų kiekis kraujyje;
- padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje;
- nenormalus natrio kiekis kraujyje;
- mažas kalcio kiekis kraujyje;
- mažas fosfatų kiekis kraujyje;
- didelis gliukozės kiekis kraujyje;
- didelis laktatdehidrogenazės aktyvumas kraujyje;
- autoantikūnai randami kraujyje;
- mažas kalio kiekis kraujyje.

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- padidėjęs bilirubino kiekis (kepenų kraujo tyrimas).

Reti (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių)

- mažas baltųjų, raudonųjų kraujo kūnelių ir trombocitų kiekis 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 Hefiya

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės / lizdinės plokštelės / dėžutės po „EXP“/ „Tinka iki:“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Kitos galimos laikymo sąlygos:

Kai yra reikalinga (pvz., kai Jūs keliaujate), Hefiya gali būti laikomas kambario temperatūroje (iki 25 °C) daugiausia 21 dieną – užtikrinkite, kad jis būtų apsaugotas nuo šviesos. Kai išimtas iš šaldytuvo švirkštas laikomas kambario temperatūroje, jis privalo būti **sunaudotas per 21 dieną arba turi būti išmestas**, net ir tuo atveju, jei jis vėliau buvo vėl įdėtas į šaldytuvą. Jūs turite užsirašyti datą, kada užpildytas švirkštas pirmą kartą buvo išimtas iš šaldytuvo, bei datą, kada švirkštas turi būti išmestas.

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

Hefiya sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra adalimumabas. Kiekviename užpildytame švirkšte yra 40 mg adalimumabo 0,8 ml tirpalo.
- Pagalbinės medžiagos yra adipo rūgštis, citrinų rūgštis monohidratas, natrio chloridas, manitolis (E 421), polisorbatas 80 (E 433), vandenilio chlorido rūgštis (E 507), natrio hidroksidas (E 524) ir injekcinis vanduo (žr. 2 skyrių „Hefiya sudėtyje yra natrio“).

Hefiya užpildyto švirkšto išvaizda ir jo pakuotės turinys

Hefiya 40 mg injekcinis tirpalas (injekcija) užpildytame švirkšte tiekiamas kaip 0,8 ml skaidraus arba nežymiai drumsto, bespalvio arba nežymiai gelsvo tirpalo.

Hefiya tiekiamas vienkartiniame skaidriame I tipo stiklo švirkšte (0,8 ml tirpalo) su nerūdijančiojo plieno 29 dydžio adata su adatos apsauginiu gaubtu ir pirštų atrama, guminiu adatos dangteliu (iš termoplastinio elastomero) ir plastmasiniu stūmoklio stiebeliu.

Dėžutėse yra 1 arba 2 Hefiya užpildyti švirkštai.
Sudėtinės pakuotės dėžutėse yra 6 (3 pakuotės po 2) Hefiya užpildyti švirkštai

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.
Hefiya gali būti tiekiamas užpildytame švirkšte ir užpildytame švirkštiklyje.

Registruotojas

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

Gamintojas

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Austrija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austrija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark/Norge/Ísland/Sverige
Sandoz A/S
Tlf./Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Deutschland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España
Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France
Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska
Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia
Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Magyarország
Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 99644126

Nederland
Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska
Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România
Terapia S.A.
Tel: +40 264 50 15 00

Slovenija
Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

United Kingdom (Northern Ireland)
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

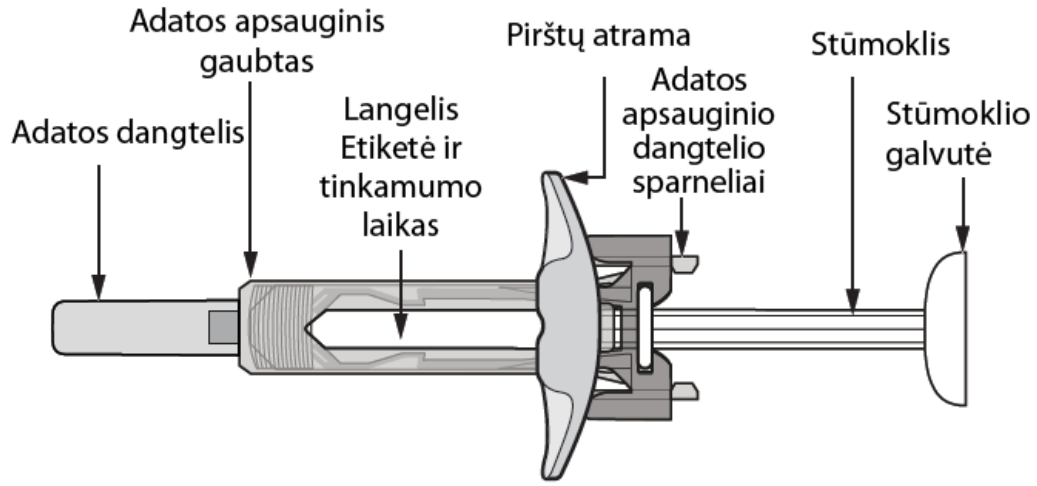
Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu/.

7. Naudojimo instrukcijos

Svarbu laikytis toliau nurodytų instrukcijų siekiant išvengti galimos infekcijos ir užtikrinti tinkamą vaisto naudojimą.

Atidžiai perskaitykite ir įsisavinkite šias naudojimo instrukcijas bei nuosekliai jų laikykitės prieš leisdami Hefiya. Sveikatos priežiūros specialistas parodys kaip tinkamai paruošti ir pirmą kartą suleisti Hefiya naudojant užpildytą švirkštą. Jei turite klausimų, pasitarkite su savo sveikatos priežiūros specialistu.

Vienkartinis Hefiya užpildytas švirkštas su adatos apsauginiu gaubtu ir papildoma pirštų atrama



A pav. Hefiya užpildytas švirkštas su adatos apsauginiu gaubtu ir papildoma pirštų atrama

Svarbu laikytis toliau pateiktų nurodymų:

- **neatidarykite išorinės dėžutės**, kol nesate pasiruošę naudoti švirkštą;
- **nenaudokite švirkšto**, jei pažeistas lizdinės plokštelės sandarumas, nes tokiu atveju naudoti švirkštą gali būti nesaugu;
- **niekada nepalikite švirkšto be priežiūros**, kai kiti asmenys gali juo naudotis;
- jei numetėte švirkštą, **nenaudokite jo**, jei jis atrodo pažeistas arba buvo numestas nuėmus adatos dangtelį;
- **adatos dangtelį nuimkite tik prieš pat injekciją**;
- nelieskite adatos apsauginio dangtelio sparnelių prieš naudojimą. Juos palietus galima per anksti suaktyvinti adatos apsauginį gaubtą. **Nenuimkite** pirštų atramos prieš injekciją;
- išimkite Hefiya iš šaldytuvo 15–30 min. prieš injekciją, tai palengvins galimus nemalonius pojūčius;
- panaudotą švirkštą iš karto išmeskite. **Nenaudokite švirkšto pakartotinai**. Žr. „**4. Panaudotų švirkštų išmetimas**“ šių naudojimo instrukcijų pabaigoje.

Kaip laikyti Hefiya

- Išorinę švirkštų dėžutę laikykite šaldytuve, nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje.
- Kai reikalinga (pvz., kai Jūs keliaujate), Hefiya gali būti laikomas kambario temperatūroje (iki 25 °C) daugiausia 21 dieną – užtikrinkite, kad jis būtų apsaugotas nuo šviesos. Kai išimtas iš šaldytuvo užpildytas švirkštas laikomas kambario temperatūroje, jis **privalo būti sunaudotas per 21 dieną arba turi būti išmestas**, net ir tuo atveju, jei jis vėliau buvo vėl įdėtas į šaldytuvą. Jūs turite užsirašyti datą, kada užpildytas švirkštas pirmą kartą buvo išimtas iš šaldytuvo, bei datą, kada švirkštas turi būti išmestas.
- Švirkštus iki naudojimo laikykite gamintojo dėžutėje, kad jie būtų apsaugoti nuo šviesos.
- Nelaikykite švirkštų itin karštoje ar šaltoje aplinkoje.
- Neužšaldykite švirkštų.

Hefiya ir visus vaistus laikykite vaikams nepasiekiamoje vietoje.

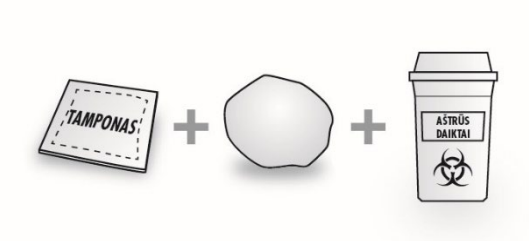
Injekcijai atlikti reikalingos priemonės

Toliau nurodytas priemones padėkite ant švaraus ir plokščio paviršiaus.

Dėžutėje yra:

- Hefiya užpildytas (-i) švirkštas (-ai) (žr. *A pav.*). Kiekviename švirkšte yra 40 mg / 0,8 ml Hefiya.

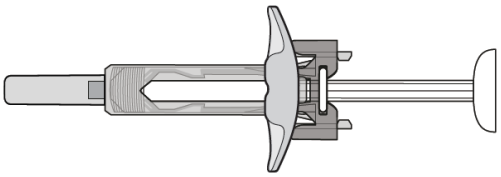
Dėžutėje nėra (žr. *B pav.*):
- Alkoholiu suvilgyto tampono
- Vatos kamuolėlio arba marlės
- Aštrių atliekų talpyklos



B pav. Į dėžutę neįtrauktos priemonės

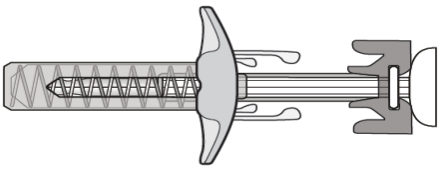
Žr. „4. Panaudotų švirkštų išmetimas“ šių naudojimo instrukcijų pabaigoje.

Prieš injekciją



C pav. Adatos apsauginis gaubtas neaktyvintas – švirkštas paruoštas naudoti

- Šioje konfigūracijoje adatos apsauginis gaubtas **NEAKTYVINTAS.**
- Švirkštas paruoštas naudoti (žr. *C pav.*).



D pav. Adatos apsauginis gaubtas aktyvintas – nenaudoti

- Šioje konfigūracijoje adatos apsauginis gaubtas **AKTYVINTAS.**
- **NENAUDOKITE** švirkšto (žr. *D pav.*).

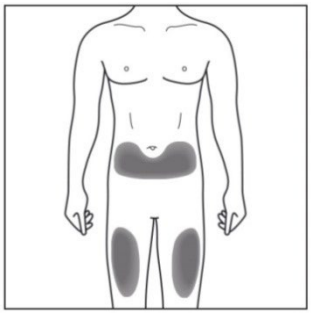
Švirkšto paruošimas
- Norėdami palengvinti nemalonius injekcijos pojūčius išimkite švirkšto lizdinę plokštelę iš šaldytuvo ir palikite ją neatidarytą darbo vietoje maždaug 15–30 min., kad ji pasiektų kambario temperatūrą.
- Išimkite švirkštą iš lizdinės plokštelės.
- Pažiūrėkite į langelį. Tirpalas turi būti bespalvis arba nežymiai gelsvas ir skaidrus arba nežymiai drumstas. Nenaudokite, jei matomos dalelės ir (arba) pakitusi spalva. Jei tirpalo išvaizda kelia abejonių, pasitarkite su vaistininku.

- Nenaudokite švirkšto jei jis pažeistas arba aktyvintas adatos apsauginis gaubtas. Švirkštą ir jo pakuotę grąžinkite į vaistinę.
- Patikrinkite ant švirkšto nurodytą tinkamumo laiką (EXP). Nenaudokite švirkšto tinkamumo laikui pasibaigus.

Susisiekite su vaistininku, jei švirkštas neatitinka aukščiau nurodytų kriterijų.

1. Injekcijos vietos parinkimas

- Rekomenduojama injekcijos vieta yra priekinis šlaunų paviršius. Taip pat galima leisti į apatinę pilvo dalį, išskyrus 5 cm sritį aplink bambą (žr. *E pav.*).
- Kiekvieną injekciją leiskite į vis kitą vietą.
- Neleiskite ten, kur oda jautri, pamėlusi, paraudusi, pleiskanojanti ar sukietėjusi. Neleiskite į randus ar strijas. Jei sergate psoriaze, NELEISKITE tiesiogiai į psoriatines plokšteles.



E pav. Pasirinkite injekcijos vietą

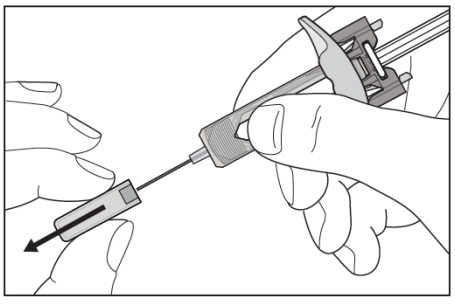
2. Injekcijos vietos nuvalymas

- Gerai nusiplaukite rankas muilu ir vandeniu.
- Sukamaisiais judesiais nuvalykite injekcijos vietą alkoholiu suvilgytu tamponu. Leiskite jai išdžiūti prieš injekciją (žr. *F pav.*).
- Nelieskite nuvalytos srities prieš injekciją.

F pav. Nuvalykite injekcijos vietą

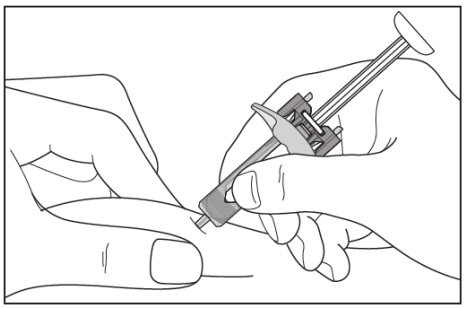
3. Injekcijos suleidimas

- Atsargiai nuimkite adatos dangtelį traukdami jį tiesiai nuo švirkšto (žr. *G pav.*).
- Išmeskite adatos dangtelį.
- Ties adatos galiuku gali pasirodyti lašelis skysčio. Tai normalu.



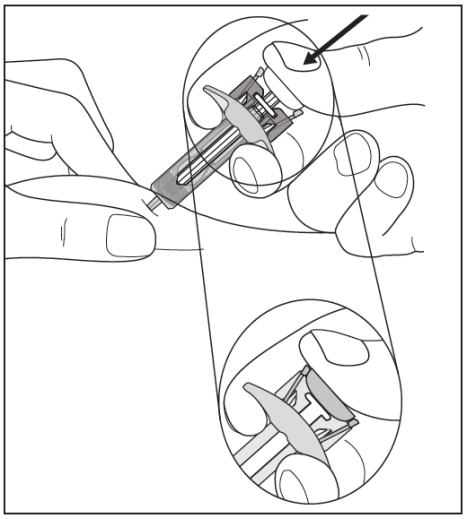
G pav. Nuimkite adatos dangtelį

- Švelniai suimkite odą ties injekcijos vieta (žr. *H pav.*).
- Įstatykite adatą į odą kaip parodyta.
- Įstumkite visa adatą, kad užtikrintumėte visą vaisto suleidimą



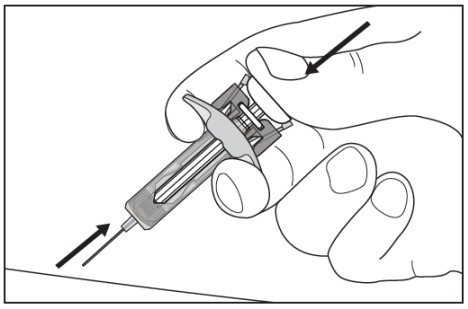
H pav. Įstatykite adatą

- Laikykite švirkštą kaip parodyta (žr. *I pav.*).
- Lėtai spauskite stūmoklį iki galo, kol visa jo galvutė bus tarp adatos apsauginio dangtelio sparnelių.
- Stūmoklį laikydami visiškai nuspaustą palaikykite švirkštą vietoje 5 sekundes.



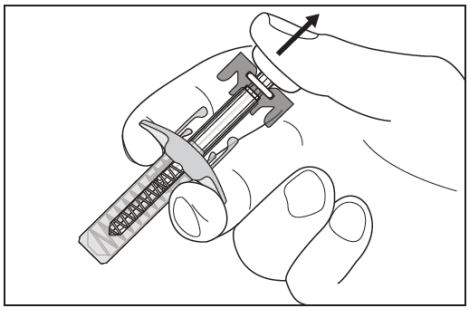
I pav. Laikykite švirkštą

- **Stūmoklį laikydami visiškai nuspaudę** atsargiai ištraukite adatą tiesiu judesiu iš injekcijos vietos ir paleiskite savo odą (žr. *J pav.).*



J pav. Ištraukite adatą tiesiu judesiu

- Lėtai atleiskite stūmoklį ir leiskite adatos apsauginiam gaubtui uždengti atvirą adatą (žr. *K pav.*).
- Injekcijos vietoje gali būti šiek tiek kraujo. Injekcijos vietą 10 sekundžių galite prispausti vatos kamuolėliu arba marle. Injekcijos vietos netrinkite. Jei reikia, injekcijos vietą galite uždengti nedideliu pleistru.



K pav. Lėtai atleiskite stūmoklį

4. Panaudotų švirkštų išmetimas

- Panaudotą švirkštą išmeskite į aštrių atliekų talpyklą (uždaromą, nepraduriamą talpyklą). Dėl Jūsų ir kitų asmenų saugumo ir sveikatos, adatų ir panaudotų švirkštų niekada negalima naudoti pakartotinai.
- Neišmeskite jokių vaistų į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite gydytojo arba vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką. Visi nepanaudoti gaminiai ir atliekos turi būti išmetami pagal vietos reikalavimus.

Jei turite klausimų, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, kurie žino apie Hefiya.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Hefiya 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
adalimumabas (*adalimumabum*)
40 mg/0,8 ml

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti šį vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Gydytojas Jums įteiks **Paciento Priminimo Kortelę**, kurioje yra svarbios informacijos apie saugumo priemones. Apie tai reikia žinoti prieš pradedant gydytis Hefiya ir gydantis šiuo vaistu. Šią **Paciento Priminimo Kortelę** turėkite su savimi, kol esate gydomi Hefiya ir 4 mėnesius po paskutinės Hefiya injekcijos Jums (arba Jūsų vaikui).
- 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), pasakykite gydytojui arba vaistininkui (Žr. 4 skyrių).

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Hefiya ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Hefiya
3. Kaip vartoti Hefiya
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Hefiya
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Naudojimo instrukcijos

1. Kas yra Hefiya ir kam jis vartojamas

Hefiya veiklioji medžiaga yra adalimumabas. Tai vaistas, veikiantis organizmo imuninę (apsaugos) sistemą.

Hefiya skirtas uždegiminėms ligoms gydyti, tokioms, kaip:
- reumatoidinis artritas;
- jaunatvinis idiopatinis poliartritas;
- su entezitu susijęs artritas;
- ankilozuojantis spondilitas;
- ašinis spondiloartritas be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių;
- psoriazinis artritas;
- psoriazė;
- supūliavęs hidradenitas;
- Krono liga;
- opinis kolitas;
- neinfekcinis uveitas.

Hefiya veiklioji medžiaga yra adalimumabas, monokloninis antikūnas. Monokloniniai antikūnai – tai baltymai, kurie rišasi su specifinėmis organizmo medžiagomis.

Adalimumabo taikinys – baltymas, vadinamas naviko nekrozės faktoriumi (TNFα), kurio padaugėja, kai sergama aukščiau išvardytomis uždegiminėmis ligomis. Prisijungdamas prie TNFα Hefiya blokuoja jo veikimą ir mažina uždegiminį šių ligų procesą.

Reumatoidinis artritas

Reumatoidinis artritas – tai uždegiminė sąnarių liga.

Hefiya vartojamas suaugusiųjų reumatoidinio artrito gydymui.
Jeigu Jums yra vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus reumatoidinis artritas, pirmiausia Jums gali paskirti kitus ligą modifikuojančius vaistus, pvz., metotreksatą. Jeigu šių vaistų poveikis yra nepakankamas, reumatoidiniam artritui gydyti paskirs Hefiya.

Hefiya taip pat gali būti vartojamas, gydant sunkios formos, aktyvų ir progresuojantį reumatoidinį artritą, kuris iki tol nebuvo gydomas metotreksatu.

Hefiya gali sulėtinti ligos sukeltą sąnarių kremzlės ir kaulo struktūrinį pakenkimą ir pagerinti fizinę funkciją.
Paprastai Hefiya yra vartojamas su metotreksatu. Jeigu gydytojas nuspręs, kad metotreksato nereikia, Hefiya galima vartoti vieną.

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas ir su entezitu susijęs artritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas ir su entezitu susijęs artritas yra sąnarių uždegiminės ligos, kurios paprastai prasideda vaikystėje.

Hefiya vartojamas vaikų ir paauglių nuo 2 metų iki 17 metų jaunatvinio idiopatinio poliartrito gydymui bei vaikų ir paauglių 6–17 metų amžiaus su entezitu susijusio artrito gydymui. Pirmiausia pacientams galėjo būti skiriama kitų ligos eigą keičiančių vaistų, tokių kaip metotreksatas. Jeigu šių vaistų poveikis yra nepakankamas, jaunatvinio idiopatinio poliartrito bei su entezitu susijusio artrito gydymui pacientams bus paskirtas Hefiya.

Ankilozuojantis spondilitas ir ašinis spondiloartritas be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių

Ankilozuojantis spondilitas ir ašinis spondiloartritas be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių – tai stuburo uždegiminė liga.

Hefiya vartojamas šių suaugusiųjų ligų gydymui. Jeigu sergate ankilozuojančiu spondilitu ar ašiniu spondiloartritu be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių, Jums pirmiausia paskirs kitų vaistų. Jeigu šių vaistų poveikis yra nepakankamas, ligos požymiams ir simptomams sumažinti Jums paskirs Hefiya.

Plokštelinė psoriazė suaugusiesiems ir vaikams

Plokštelinė psoriazė yra uždegiminė odos liga, kurios metu ant odos atsiranda raudoni sluoksniuoti su plutele ir padengti sidabriniais žvynais plotai. Plokštelinė psoriazė gali paveikti ir nagus, dėl to jie ima trupėti, sustorėja ir atstoja nuo nago guolio, o tai gali būti skausminga. Manoma, kad psoriazę sukelia imuninės sistemos sutrikimas, dėl kurio padidėja odos ląstelių gamyba.

Hefiya vartojamas suaugusiųjų vidutinio sunkumo ir sunkiai psoriazei gydyti. Hefiya skiriamas gydyti sunkią plokštelinę psoriazę vaikams ir paaugliams nuo 4 iki 17 metų amžiaus, kuriems ant odos tepami vaistai ir gydymas UV spinduliais buvo neveiksmingi ar kuriems šie gydymo metodai netinka.

Psoriazinis artritas

Psoriazinis artritas yra su psoriaze susijusi sąnarių uždegiminė liga.

Hefiya vartojamas suaugusiųjų psoriazinio artrito gydymui. Nustatyta, kad Hefiya lėtina ligos sukelto sąnario kremzlės bei kaulo pažeidimo progresavimą ir gerina fizinę funkciją.

Supūliavęs hidradenitas suaugusiesiems ir paaugliams

Supūliavęs hidradenitas (*Hidradenitis suppurativa)* yra lėtinė ir dažnai skausminga uždegiminė odos liga. Jos simptomai apima skausmingus mazgelius (gumbus) ir abscesus (votis), iš kurių gali išsiskirti pūliai. Dažniausiai paveikiamos tam tikros odos vietos, pvz., oda po krūtimis, pažastys, vidinė šlaunų pusė, kirkšnys ir sėdmenys. Pažeistose vietose gali likti randų.

Hefiya vartojamas suaugusių pacientų ir 12 metų amžiaus arba vyresnių paauglių supūliavusiam hidradenitui gydyti. Hefiya gali sumažinti esančių mazgelių ir abscesų skaičių, o taip pat dažnai su liga susijusį skausmą. Jums pirmiausia gali paskirti kitų vaistų. Jeigu šių vaistų poveikis yra nepakankamas, Jums paskirs Hefiya.

Krono liga suaugusiesiems ir vaikams

Krono liga yra uždegiminė žarnyno liga.

Hefiya vartojamas suaugusiųjų ir vaikų nuo 6 metų iki 17 metų amžiaus Krono ligos gydymui. Jeigu sergate Krono liga, pirmiausia Jus gydys kitais vaistais. Jei tie vaistai nesukels pakankamo atsako, Krono ligos požymiams ir simptomams palengvinti Jums paskirs Hefiya.

Opinis kolitas suaugusiesiems ir vaikams

Opinis kolitas yra uždegiminė storosios žarnos liga.

Hefiya yra vartojamas suaugusiesiems ir vaikams nuo 6 iki 17 metų, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkiu opiniu kolitu, gydyti. Jeigu sergate opiniu kolitu, Jums pirmiausia gali būti skiriami kiti vaistai. Jeigu šių vaistų poveikis yra nepakankamas, Jums bus skiriamas Hefiya tam, kad sumažintų Jūsų ligos požymius ir simptomus.

Neinfekcinis uveitas suaugusiesiems ir vaikams

Neinfekcinis uveitas yra uždegiminė liga, paveikianti tam tikras akies dalis. Dėl uždegimo pablogėja regėjimas ir (arba) akyse atsiranda drumsčių (juodų taškų arba smulkių linijų, kurios juda regėjimo lauke). Hefiya mažina šį uždegimą.

Hefiya skiriamas:
- suaugusiems pacientams, sergantiems neinfekciniu uveitu su uždegimu, paveikiančiu užpakalinę akies dalį, gydyti;
- vyresniems kaip 2 metų vaikams, sergantiems lėtiniu neinfekciniu uveitu su uždegimu, paveikiančiu priekinę akies dalį.

Šis uždegimas gali sukelti regėjimo pablogėjimą ir / ar drumsčių (juodų taškelių ar plonų judančių regėjimo lauke linijų) atsiradimą. Hefiya veikia mažindamas šį uždegimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Hefiya

Hefiya vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija adalimumabui ar bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);

- jeigu Jums yra sunki infekcija, įskaitant ir tuberkuliozę, sepsį (kraujo užkrėtimą) ir kitas oportunistines infekcijas (neįprastos infekcijos, susijusios su silpna imunine sistema). Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu yra infekcijos simptomų, pvz., karščiavimas, žaizdos, nuovargis, dantų problemos (žr. „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“);

- jeigu yra vidutinio sunkumo ar sunkus širdies nepakankamumas. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu Jums buvo arba yra sunki širdies liga (žr. „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės:

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Hefiya.

Alerginė reakcija

- Jeigu yra alerginių reakcijų, pvz., spaudimas krūtinėje, švokštimas, svaigimas, tinimas ar išbėrimas – daugiau Hefiya neleiskite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes retais atvejais šios reakcijos gali būti pavojingos gyvybei.

Infekcija

- Jeigu Jums yra infekcija, taip pat ilgalaikė ar lokalizuota (pvz., kojos opa) – prieš pradėdami vartoti Hefiya, pasitarkite su gydytoju. Jeigu kuo nors abejojate, kreipkitės į gydytoją.

- Vartodami Hefiya, galite daug greičiau įgyti infekciją. Ši rizika gali padidėti, jeigu Jūsų plaučių funkcija yra pablogėjusi. Tai gali būti sunkios infekcijos, tokios kaip tuberkuliozė, virusinės, grybelinės, parazitinės ir bakterinės ar kitos neįprastų infekcinių organizmų sukeltos infekcijos, ir sepsis (kraujo užkrėtimas).

- Retais atvejais šios infekcijos gali būti pavojingos gyvybei. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu atsirado tokių simptomų, kaip karščiavimas, žaizdos, nuovargis ar dantų problemos. Gydytojas gali rekomenduoti laikinai nutraukti Hefiya vartojimą.

Tuberkuliozė (TB)

- Kadangi yra gauta pranešimų apie tuberkuliozės atvejus pacientams, kurie gydėsi adalimumabu, todėl gydytojas, prieš paskirdamas Hefiya, Jus ištirs dėl tuberkuliozės požymių ir simptomų. Tai apims išsamų medicininį įvertinimą, taip pat ir Jūsų medicininę anamnezę, įskaitant patikros tyrimų (pvz., rentgenologinio krūtinės ląstos ištyrimo ir tuberkulino testo) paskyrimą. Apie šių tyrimų atlikimą ir rezultatus turi būti pažymėta Paciento Priminimo Kortelėje. Labai svarbu pasakyti gydytojui, jeigu sirgote tuberkulioze ar artimai bendravote su sergančiuoju tuberkulioze. Gydymo metu gali atsirasti tuberkuliozė, net jei Jūs gavote prevencinį gydymą dėl tuberkuliozės. Jeigu tuberkuliozės simptomų (nuolatinis kosulys, mažėjantis kūno svoris, apatija, nedidelis karščiavimas) ar bet kokios kitos infekcijos simptomų atsiranda gydantis arba po gydymo, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Kelionės / pasikartojančios infekcijos

- Pasakykite gydytojui, jei gyvenote ar keliavote į regionus, kur grybelinės infekcijos, tokios kaip histoplazmozė, kokcidioidomikozė ar blastomikozė yra dažnos.

- Pasakykite gydytojui, jeigu buvo pasikartojanti infekcija ar būklės, didinančios infekcijų riziką.

Hepatito B virusas

- Pasakykite gydytojui, jei esate hepatito B viruso (HBV) nešiotojas, jei sergate aktyvia HBV infekcija ar jeigu manote, kad Jums yra rizika užsikrėsti HBV. Gydytojas patikrins Jus dėl HBV. Adalimumabo vartojimas gali iššaukti HBV infekcijos pakartotinį suaktyvėjimą asmenims, kurie yra šio viruso nešiotojai. Kai kuriais retai pasitaikančiais atvejais, ypač tuomet, kai vartojate kitų vaistų, slopinančiu imuninę sistemą, HBV infekcijos pakartotinis suaktyvėjimas gali būti pavojingas gyvybei.

Amžius virš 65 metų

- Jeigu esate vyresnis nei 65 metų amžiaus, vartodamas Hefiya, galite būti imlesnis infekcijoms. Kol esate gydomas Hefiya, Jūs ir Jūsų gydytojas turėtumėte atkreipti ypatingą dėmesį į infekcijos požymius. Jeigu Jums atsirado infekcijų simptomų, tokių kaip karščiavimas, žaizdos, nuovargio jausmas ar dantų problemos, yra svarbu pasakyti gydytojui.

Operacijos ar odontologinės procedūros

- Jeigu planuojate operuotis ar gydytis dantis, prašome įspėti Jūsų gydytoją, kad Jūs vartojate Hefiya. Gydytojas gali rekomenduoti laikinai nutraukti Hefiya vartojimą.

Demielinizuojančios ligos

- Jeigu sergate ar Jums išsivysto demielinizuojanti liga (liga, kuri pažeidžia nervų dangalus, pvz., išsėtinė sklerozė) gydytojas nuspręs, ar Jums skirti Hefiya ir ar tęsti gydymą Hefiya. Nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jei Jums pasireiškia tokie simptomai, kaip regėjimo pokyčiai, rankų ir kojų silpnumas ar sustingimas, ar dilgčiojimas bet kurioje kūno vietoje.

Skiepai

- Vartojant Hefiya, negalima skiepytis tam tikromis vakcinomis, kurių sudėtyje yra gyvų, tačiau susilpnintų ligas sukeliančių bakterijų ar virusų formų, nes jos gali sukelti infekcijas. Prieš skiepydamiesi bet kuria vakcina, pasitarkite su gydytoju. Jei yra galimybė, vaikus rekomenduojama paskiepyti visais skiepais pagal galiojantį skiepų kalendorių prieš pradedant gydyti Hefiya. Jei Jūs vartojote Hefiya nėštumo metu, Jūsų kūdikiui bus didesnis infekcijos pavojus maždaug penkis mėnesius nuo paskutinės dozės, kurią gavote nėštumo metu. Svarbu, kad pasakytumėte savo kūdikio gydytojams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad Jūs vartojote Hefiya nėštumo metu, kad jie galėtų nuspręsti, kada skiepyti Jūsų kūdikį.

Širdies nepakankamumas

- Svarbu pasakyti gydytojui, jei sirgote ar sergate sunkia širdies liga. Jeigu Jums yra nesunkus širdies nepakankamumas ir Jūs gydotės Hefiya, gydytojas atidžiai Jus stebės dėl širdies nepakankamumo. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu sirgote ar sergate sunkia širdies liga. Jeigu Jums naujai išsivystė ar paūmėjo esamas širdies nepakankamumas (pvz., prasidėjo dusulys ar patino kojos), nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Karščiavimas, mėlynės, kraujavimas, išblyškusi išvaizda

- Kai kuriems pacientams organizmas gamina nepakankamai kraujo ląstelių, kurios padeda kovoti su infekcijomis arba padeda stabdyti kraujavimą. Jei jums atsirado karščiavimas, kuris lengvai nepraeina, jei per greitai atsiranda mėlynių ar prasideda kraujavimas, ar jeigu atrodote labai išblyškęs, nedelsdami susisiekite su gydytoju. Gali būti, kad gydytojas nutars nutraukti gydymą.

Vėžys

- Labai retais atvejais yra buvę tam tikrų vėžio rūšių vaikams ir suaugusiems pacientams, vartojantiems adalimumabą ar kitus TNFα blokuojančius vaistus. Žmonėms, sergantiems sunkesne reumatoidinio artrito forma ilgesnį laiką, gali būti didesnė už vidutinę rizika susirgti limfoma ir leukemija (vėžio formos, pažeidžiančios kraujo ląsteles ir kaulų čiulpus). Jei Jūs gydomas Hefiya, gali padidėti rizika susirgti limfoma, leukemija ar kitu vėžiu. Retais atvejais, adalimumabą vartojantiems pacientams pasireiškė specifiškas ir sunkus limfomos tipas. Kai kurie iš šių pacientų taip pat buvo gydomi vaistais azatioprinu ar 6- merkaptopurinu. Pasakykite savo gydytojui, jei kartu su Hefiya vartojate azatiopriną ar 6-merkaptopuriną.

- Buvo stebimi nemelanominio odos vėžio atvejai pacientams, vartojusiems adalimumabą. Jei gydymo metu arba po gydymo atsirastų naujų pažeistos odos plotų arba jei esami pažeidimai ar dariniai pasikeistų, pasakykite gydytojui.

- Kitokie nelimfominiai vėžiniai susirgimai pasitaikė pacientams, kurie sirgo tam tikra plaučių liga, vadinama lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), ir buvo gydomi kitu TNFα blokuojančiu vaistu. Jei sergate LOPL arba jei daug rūkote, turėtumėte paklausti gydytojo, ar gydymas TNFα blokuojančiais vaistais Jums tinka.

Autoimuninės ligos

- Retais atvejais gydymas Hefiya gali sukelti į vilkligę panašų sindromą. Susisiekite su savo gydytoju, jei pasireikštų nepraeinantis nepaaiškinamas bėrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas ar nuovargis.

Vaikams ir paaugliams

- Vakcinacija: prieš pradedant vartoti Hefiya vaikai, jeigu tai yra įmanoma, turi būti paskiepyti visomis reikiamomis vakcinomis.
- Hefiya vaikams, sergantiems jaunatviniu idiopatiniu poliartritu, jeigu jie yra jaunesni nei 2 metų amžiaus, vartoti negalima.

Kiti vaistai ir Hefiya

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Hefiya galima vartoti kartu su metotreksatu ar tam tikrais ligą modifikuojančiais antireumatiniais preparatais (sulfasalazinu, hidroksichlorokvinu, leflunomidu ir injekciniais aukso preparatais), kortikosteroidais arba skausmą malšinančiais vaistais, įskaitant nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU).

Dėl padidėjusios sunkios infekcijos rizikos Hefiya negalima vartoti su vaistais, kuriuose yra veikliosios medžiagos anakinros ar abatacepto. Adalimumabo bei kitų TNF antagonistų derinys su anakinra arba abataceptu nerekomenduojamas dėl galimai padidėjusios infekcijos rizikos, įskaitant sunkias infekcijas ir kitas galimas farmakologines sąveikas. Jei kiltų klausimų, kreipkitės į gydytoją.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- Vartodama Hefiya ir mažiausiai 5 mėnesius po paskutiniosios šio vaisto dozės, turite vartoti adekvačias kontraceptines priemones nėštumui išvengti.
- Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju dėl šio vaisto vartojimo.
- Nėštumo metu Hefiya vartoti galima, tik jei reikia.
- Remiantis nėščių moterų tyrimu, lyginant nėštumo metu vartojusias adalimumabą moteris ir tas, kurios sirgo tokia pat liga ir adalimumabo nevartojo, didesnės apsigimimų rizikos nepastebėta.
- Hefiya galima vartoti žindymo laikotarpiu.
- Jeigu vartojote Hefiya nėštumo metu, Jūsų kūdikiui gali būti didesnis infekcijos pavojus.
- Svarbu, kad prieš skiepijant kūdikį pasakytumėte savo kūdikio gydytojams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad Jūs nėštumo metu vartojote Hefiya. Daugiau informacijos apie vakcinas žiūrėkite skyriuje „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Hefiya gali nežymiai paveikti gebėjimą vairuoti, važiuoti dviračiu ar valdyti mechanizmus. Pavartojus Hefiya gali atsirasti jausmas, kad sukasi kambarys (galvos svaigimas), ir regos sutrikimai.

Hefiya 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 Hefiya

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Hefiya tiekiamas 40 mg švirkštiklyje bei 20 mg ir 40 mg užpildytose švirkštuose, skirtuose pacientams, vartojantiems visą 20 mg arba 40 mg dozę.

Reumatoidinis artritas, psoriazinis artritas, ankilozuojantis spondilitas ar ašinis spondilioartritas be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių		
Amžius ir kūno svoris	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Suaugusieji	Vieną 40 mg kas antrą savaitę.	Reumatoidinio artrito atveju vartojant Hefiya tęsiamas metotreksato vartojimas. Gydytojui nustačius, kad metotreksatas yra netinkamas, Hefiya galima vartoti atskirai. Jei sergate reumatoidiniu artritu ir metotreksato su Hefiya nevartojate, gydytojas gali nuspręsti skirti 40 mg Hefiya kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas		
Amžius ir kūno svoris	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Vaikai, paaugliai ir suaugusieji nuo 2 metų amžiaus, sveriantys 30 kg ar daugiau	40 mg kas antrą savaitę.	Netaikoma.
Vaikai ir paaugliai nuo 2 metų amžiaus, sveriantys daugiau kaip 10 kg bet mažiau nei 30 kg	20 mg kas antrą savaitę.	Netaikoma.

Su entezitu susijęs artritas		
Amžius ir kūno svoris	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Vaikai, paaugliai ir suaugusieji nuo 6 metų amžiaus, sveriantys 30 kg ar daugiau	40 mg kas antrą savaitę.	Netaikoma.
Vaikai ir paaugliai, nuo 6 metų amžiaus, sveriantys daugiau kaip 15 kg bet mažiau kaip 30 kg	20 mg kas antrą savaitę.	Netaikoma.

Psoriazė		
Amžius ir kūno svoris	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Suaugusieji	Pirmoji 80 mg dozė (po 40 mg. du kartus per dieną). Vėliau įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.	Netaikoma.

Plokštelinė psoriazė vaikams		
Amžius ir kūno svoris	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Vaikai, paaugliai ir suaugusieji nuo 4 iki 17 metų amžiaus, sveriantys 30 kg ar daugiau	Pirmoji 40 mg dozė, po savaitės sekanti 40 mg dozė. Vėliau įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.	Netaikoma.
Vaikai ir paaugliai, nuo 4 iki 17 metų amžiaus, sveriantys daugiau kaip 15 kg bet mažiau kaip 30 kg	Pirmoji 20 mg dozė, po savaitės sekanti 20 mg dozė. Vėliau įprastinė dozė yra 20 mg kas antrą savaitę.	Netaikoma.

Pūlingas hidradenitas		
Amžius ir kūno svoris	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Suaugusieji	Pirmoji 160 mg dozė (keturios 40 mg injekcijos per vieną dieną arba dvi 40 mg injekcijos per dieną dvi dienas iš eilės), po jų praėjus dviems savaitėms skiriama 80 mg dozė (dvi 40 mg injekcijos tą pačią dieną). Dar po dviejų savaičių gydymas tęsiamas 40 mg doze kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę, kaip nurodė gydytojas.	Rekomenduojama pažeistas vietas kiekvieną dieną valyti antiseptiku.

Pūlingas hidradenitas		
Amžius ir kūno svoris	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Paaugliai nuo 12 iki 17 metų amžiaus, sveriantys 30 kg ar daugiau	Pirmoji 80 mg dozė (dvi 40 mg injekcijos per vieną dieną), vėliau, po savaitės gydymas tęsiamas 40 mg doze kas antrą savaitę.	Jei šios dozės poveikis nepakankamas, gydytojas dozę gali padidinti iki 40 mg kartą per savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę. Rekomenduojama pažeistas vietas kiekvieną dieną valyti antiseptiku.

Krono liga		
Amžius ir kūno svoris	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Suaugusieji	Pirmoji 80 mg dozė (dvi 40 mg injekcijos per vieną dieną), po kurios po 2 savaičių vartojama 40 mg kas antrą savaitę. Jei reikia greitesnio atsako, gydytojas gali paskirti pirmąją 160 mg dozę (keturias 40 mg injekcijas per vieną dieną arba dvi 40 mg injekcijas per dieną dvi dienas iš eilės), vėliau, po dviejų savaičių vartojant 80 mg (dvi 40 mg injekcijas per vieną dieną). Vėliau įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.	Jeigu šios dozės poveikis yra nepakankamas, vaiko gydytojas dozę gali padidinti iki 40 mg kas antrą savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Krono liga vaikams		
Amžius ir kūno svoris	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Vaikai ir paaugliai nuo 6 iki 17 metų amžiaus, sveriantys kaip 40 kg ir daugiau	Pirmoji 80 mg dozė (dvi 40 mg injekcijos per vieną dieną), po kurios po 2 savaičių vartojama 40 mg kas antrą savaitę. Jei reikia greitesnio atsako, gydytojas gali paskirti pirmąją 160 mg dozę (keturias 40 mg injekcijas per vieną dieną arba dvi 40 mg injekcijas per dieną dvi dienas iš eilės), vėliau, po dviejų savaičių vartojant 80 mg (dvi 40 mg injekcijas per vieną dieną). Vėliau įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.	Jeigu šios dozės poveikis yra nepakankamas, vaiko gydytojas dozę gali padidinti iki 40 mg kas antrą savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Krono liga vaikams		
Amžius ir kūno svoris	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Vaikai ir paaugliai nuo 6 iki 17 metų amžiaus, sveriantys mažiau kaip 40 kg	Pirmoji 40 mg dozė, po kurios praėjus dviem savaitėms vartojama 20 mg kas antrą savaitę. Jei reikia greitesnio atsako, gydytojas gali paskirti pirmąją 80 mg (dvi 40 mg injekcijas per dieną), po dviejų savaičių 40 mg dozę. Vėliau įprastinė dozė yra 20 mg kas antrą savaitę.	Jeigu šios dozės poveikis yra nepakankamas, vaiko gydytojas gali padidinti dozės vartojimo dažnį iki 20 mg kartą per savaitę.

Opinis kolitas		
Amžius ir kūno svoris	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Suaugusieji	Pirmoji dozė yra 160 mg (keturios 40 mg injekcijos per vieną dieną dvi dienas iš eilės), toliau po dviejų savaičių gydymas tęsiamas skiriant 80 mg dozę (dvi 40 mg injekcija per vieną dieną). Vėliau įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.	Jeigu šios dozės poveikis yra nepakankamas, gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kartą per savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Opinis kolitas vaikams		
Amžius ir kūno svoris	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Vaikai ir paaugliai nuo 6 metų amžiaus, sveriantys 40 kg ir daugiau	Pradinė dozė yra 160 mg (keturios 40 mg injekcijos per vieną parą arba dvi 40 mg injekcijos per parą dvi paras iš eilės), vėliau skiriant 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per parą) po dviejų savaičių. Vėliau įprastinė dozė yra 80 mg kas antrą savaitę (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą).	Pacientai, kuriems sueina 18 metų, kai jie vartoja 80 mg kas antrą savaitę, turėtų tęsti jiems skirtos dozės vartojimą.
Vaikai ir paaugliai nuo 6 metų amžiaus, sveriantys mažiau kaip 40 kg	Pradinė dozė yra 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą), po dviejų savaičių 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.

Neinfekcinis uveitas		
Amžius ir kūno svoris	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Suaugusieji	Pirmoji dozė 80 mg (po 40 mg du kartus per dieną) kas antrą savaitę kartu su metotreksatu.	Sergant neinfekciniu uveitu kartu su Hefiya galima tęsti kortikosteroidų ar kitų imuninę sistemą veikiančių vaistų vartojimą. Hefiya taip pat galima vartoti atskirai. Hefiya injekcijas turite tęsti tiek, kiek nurodė gydytojas.
Vaikai ir paaugliai nuo 2 metų amžiaus, sveriantys daugiau kaip 30 kg	40 mg kas antrą savaitę kartu su metotreksatu.	Gydytojas gali paskirti pirmąją 80 mg dozę, kuri gali būti sušvirkšta savaitę iki įprastos dozės vartojimo pradžios.
Vaikai ir paaugliai nuo 2 metų amžiaus, sveriantys mažiau kaip 30 kg	20 mg kas antrą savaitę kartu su metotreksatu.	Gydytojas gali paskirti pirmąją 40 mg dozę, kuri gali būti sušvirkšta savaitę iki įprastos dozės vartojimo pradžios.

Vartojimo metodas ir būdas

Hefiya vartojamas leidžiant po oda (poodinė injekcija).

Išsamios Hefiya leidimo instrukcijos pateikiamos 7 skyriuje **„Naudojimo instrukcijos“.**

Ką daryti pavartojus per didelę Hefiya dozę?

Jei atsitiktinai Hefiya leidote dažniau negu reikia, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar vaistininką ir paaiškinkite, kad pavartojote daugiau vaisto nei reikia. Visada su savimi pasiimkite išorinę dėžutę, net jei ji tuščia.

Pamiršus pavartoti Hefiya

Jei pamiršote suleisti vaistą, kitą Hefiya dozę leiskite iš karto prisiminę. Kitą dozę leiskite tą dieną, kuri nustatyta pagal pradinį dozavimo režimą, neatsižvelgdami į tai, kad buvote pamiršę dozę.

Nustojus vartoti Hefiya
Jeigu nusprendėte nutraukti Hefiya vartojimą, aptarkite tai su savo gydytoju. Nutraukus gydymą gali vėl pasireikšti Jūsų 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. Dauguma šių reiškinių yra nesunkūs ar vidutinio sunkumo. Tačiau kai kurie jų gali būti sunkūs ir juos reikia gydyti. Šalutinis poveikis gali atsirasti mažiausiai iki 4 mėnesių ar daugiau po paskutinės Hefiya injekcijos.

Nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos, jeigu pastebėjote bet kurį iš toliau nurodytų alerginės reakcijos arba širdies nepakankamumo požymių
- sunkų išbėrimą, dilgėlinę;
- patinusį veidą, plaštakas ar kojas;

- pasunkėjusį kvėpavimą, rijimą;
- dusulį, pasireiškiantį įsitempus arba gulint, arba kojų patinimą.

Kuo greičiau pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote šių reiškinių
- infekcijos požymių ir simptomų, pvz., karščiavimą, negalavimą, žaizdas, dantų problemas, deginimą šlapinantis, silpnumo ar nuovargio pojūtį, kosulį;
- nervų pažeidimo simptomų, pvz., dilgčiojimą, tirpimą; dvejinimąsi akyse, rankų ar kojų silpnumą;
- odos vėžio požymių, pvz., guzelį ar atvirą žaizdą, kuri neužgyja;
- požymių ir simptomų, leidžiančių manyti apie kraujo ligas: užsitęsusį karščiavimą, mėlynių atsiradimą, kraujavimą, blyškumą.

Žemiau išvardyti šalutiniai poveikiai, pastebėti vartojant adalimumabą.

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- injekcijos vietos reakcijos (įskaitant skausmą, tinimą, paraudimą ar niežulį);
- kvėpavimo takų infekcijos (įskaitant peršalimą, slogą, sinusų uždegimą, pneumoniją);
- galvos skausmas;
- pilvo skausmas;
- pykinimas ir vėmimas;
- išbėrimas;
- raumenų 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 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;
- jutimų sutrikimai, tokie kaip dilgčiojimas, diegimas ar tirpimas;
- migrena;
- nervinių šaknelių užspaudimo simptomai (įskaitant nugaros apatinės dalies skausmą ir kojų skausmą);
- regėjimo sutrikimai;
- akių uždegimas;
- akių vokų uždegimas ir akių tinimas;
- galvos svaigimas (jausmas, kad sukasi kambarys;
- stipraus širdies plakimo jutimas;
- aukštas kraujo spaudimas;
- karščio pylimas;
- hematoma (kietas patinimas su sukrešėjusiu krauju);
- kosulys;

- astma;
- dusulys;
- kraujavimas iš virškinimo trakto;
- dispepsija (neviršinimas, pilvo pūtimas, rėmuo);
- gastroezofaginio refliukso liga;
- sausumo sindromas (įskaitant akių ir burnos sausumą);
- niežulys;
- niežtintis bėrimas;
- kraujosruvos;
- odos uždegimas (toks kaip egzema);
- kojų ir rankų nagų lūžinėjimas;
- padidėjęs prakaitavimas;
- plaukų slinkimas;
- psoriazė ar psoriazės paūmėjimas;
- raumenų spazmai;
- kraujas šlapime;
- inkstų problemos;
- krūtinės skausmas;
- edema (skysčio susikaupimas organizme ir jo sąlygotas paveiktų audinių tinimas);
- karščiavimas;
- trombocitų kiekio sumažėjimas, dėl ko padidėja kraujavimo ir mėlynių rizika;
- sutrikęs gijimas.

Nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- neįprastos infekcijos (įskaitant tuberkuliozę ir kitas infekcijas), kurios pasireiškia kai sumažėja atsparumas 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 (odos vėžio rūšis);
- imuninės sistemos sutrikimai, kurie gali pažeisti plaučius, odą ir limfmazgius (dažniausiai pasireiškiantys sarkoidoze vadinama būklė);
- vaskulitas (kraujagyslių uždegimas);
- tremoras;
- neuropatija (nervų pažeidimas);
- insultas;
- dvejinimasis akyse;
- klausos netekimas, zvimbimas ausyse;
- nereguliaraus širdies plakimo, lyg „dingtų“ smūgis, jutimas;
- širdies problemos, 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);
- skystis pleuroje (nenormalus skysčių kaupimasis pleuroje);
- kasos uždegimas, dėl kurio gali atsirasti stiprūs nugaros ir pilvo skausmai;
- sunkumas ryjant;
- veido edema (tinimas);
- tulžies pūslės uždegimas, tulžies akmenligė;
- kepenų suriebėjimas (riebalų susikaupimas kepenų ląstelėse);
- naktinis prakaitavimas;

- randai;
- nenormalus raumenų silpnumas;
- sisteminė raudonoji vilkligė (imuninės sistemos liga, 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 (tokie kaip optinio akies nervo uždegimas ir *Guillain-Barre* sindromas – tai būklė, kuri sąlygoja raumenų silpnumą, nenormalius jutimus, dilgčiojimą rankose ir viršutinėje kūno dalyje);
- širdies sustojimas;
- plaučių fibrozė (plaučių audinio surandėjimas);
- žarnyno perforacija (anga žarnyno sienelėje);
- hepatitas (kepenų uždegimas);
- hepatito B infekcijos reaktyvacija;
- autoimuninis hepatitas (savo organizmo imuninės sistemos sukeltas kepenų uždegimas);
- odos vaskulitas (odos kraujagyslių uždegimas);
- Stivenso-Džonsono *(Stevens-Johnson)* sindromas (gyvybei pavojinga reakcija, kuriai būdingi į gripą panašūs simptomai ir pūslinis išbėrimas);
- veido edema (patinimas), susijęs su alergine reakcija;
- daugiaformė eritema (uždegiminis odos išbėrimas);
- į vilkligę panašus sindromas;
- angioneurozinė edema (vietinis odos patinimas);
- lichenoidinė odos reakcija (rausvai violetinis, niežtintis odos bėrimas).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- hepatospleninė T-ląstelių limfoma (retas kraujo vėžys, dažnai mirtina liga);
- 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 išbėrimu su kartu pasireiškiančiu raumenų silpnumu);
- padidėjęs kūno svoris (daugumos pacientų svorio padidėjimas buvo mažas).

Kai kurie šalutiniai poveikiai, stebėti vartojant adalimumabą, gali būti besimptomiai ir gali būti nustatyti tik atlikus kraujo tyrimus. Įskaitant šiuos:

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- mažas baltųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;
- mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;
- lipidų kiekio kraujyje padidėjimas;
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas.

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- didelis baltųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;
- mažas trombocitų kiekis kraujyje;
- padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje;
- nenormalus natrio kiekis kraujyje;
- mažas kalcio kiekis kraujyje;
- mažas fosfatų kiekis kraujyje;
- didelis gliukozės kiekis kraujyje;
- didelis laktatdehidrogenazės aktyvumas kraujyje;
- autoantikūnai randami kraujyje;
- mažas kalio kiekis kraujyje.

Nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- padidėjęs bilirubino kiekis (kepenų kraujo tyrimas).

Retas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių)

- mažas baltųjų, raudonųjų kraujo kūnelių ir trombocitų kiekis 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 Hefiya

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės / lizdinės plokštelės / dėžutės po „EXP:“/„Tinka iki:“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 ºC – 8 ºC). Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštiklį laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Kitos galimos laikymo sąlygos:

Kai yra reikalinga (pvz., kai Jūs keliaujate), Hefiya gali būti laikomas kambario temperatūroje (iki 25 °C) daugiausia 21 dieną – užtikrinkite, kad jis būtų apsaugotas nuo šviesos. Kai išimtas iš šaldytuvo užpildytas švirkštiklis laikomas kambario temperatūroje, jis privalo būti **sunaudotas per 21 dieną arba turi būti išmestas**, net ir tuo atveju, jei jis vėliau buvo vėl įdėtas į šaldytuvą. Jūs turite užsirašyti datą, kada užpildytas švirkštiklis pirmą kartą buvo išimtas iš šaldytuvo, bei datą, kada švirkštiklis turi būti išmestas.

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

Hefiya sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra adalimumabas. Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 40 mg adalimumabo 0,8 ml tirpalo.
- Pagalbinės medžiagos yra adipo rūgštis, citrinų rūgštis monohidratas, natrio chloridas, manitolis (E 421), polisorbatas 80 (E 433), vandenilio chlorido rūgštis (E 507), natrio hidroksidas (E 524) ir injekcinis vanduo (žr. 2 skyrių „Hefiya sudėtyje yra natrio“).

Hefiya užpildyto švirkštiklio išvaizda ir jo pakuotės turinys

Hefiya 40 mg injekcinis tirpalas (injekcija) užpildytame švirkštiklyje tiekiamas kaip 0,8 ml skaidraus arba nežymiai drumsto, bespalvio arba nežymiai gelsvo tirpalo.

Hefiya tiekiamas vienkartiniame užpildytame švirkšte, kuris sumontuotas trikampio formos švirkštiklyje su permatomu langeliu ir etikete. Švirkštiklio viduje esantis švirkštas (0,8 ml tirpalo) yra pagamintas iš I tipo stiklo su nerūdijančiojo plieno 29 dydžio adata ir vidiniu guminiu adatos dangteliu (iš termoplastinio elastomero).

Dėžutėse yra 1 arba 2 Hefiya užpildyti švirkštikliai.
Sudėtinės pakuotės dėžutėse yra 6 (3 pakuotės po 2) Hefiya užpildyti švirkštikliai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Hefiya gali būti tiekiamas užpildytame švirkšte ir užpildytame švirkštiklyje.

Registruotojas

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

Gamintojas

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Austrija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austrija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

България
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark/Norge/Ísland/Sverige
Sandoz A/S
Tlf./Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Deutschland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España
Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France
Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska
Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia
Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Magyarország
Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 99644126

Nederland
Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska
Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România
Terapia S.A.
Tel: +40 264 50 15 00

Slovenija
Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

United Kingdom (Northern Ireland)
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

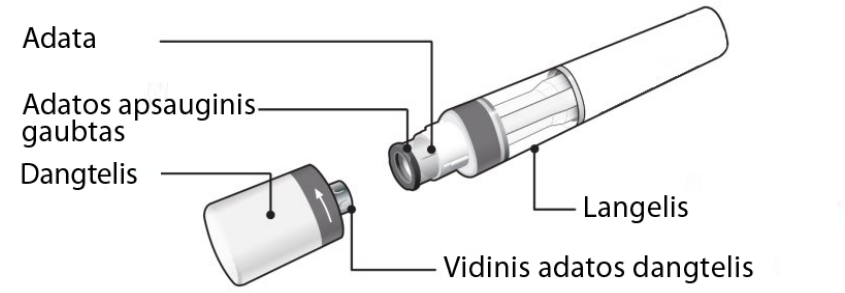
Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu/.

7. Naudojimo instrukcijos

Svarbu laikytis toliau nurodytų instrukcijų siekiant išvengti galimos infekcijos ir užtikrinti tinkamą vaisto naudojimą.

Atidžiai perskaitykite ir įsisavinkite šias naudojimo instrukcijas bei nuosekliai jų laikykitės prieš leisdami Hefiya. Sveikatos priežiūros specialistas parodys kaip tinkamai paruošti ir pirmą kartą suleisti Hefiya naudojant užpildytą švirkštiklį. Jei turite klausimų, pasitarkite su savo sveikatos priežiūros specialistu.

Vienkartinis Hefiya užpildytas švirkštiklis



A pav. Hefiya švirkštiklio dalys

A pav. **švirkštiklis parodytas nuėmus dangtelį. Nenuimkite dangtelio, kol nesate pasiruošę atlikti injekciją.**

Svarbu laikytis toliau pateiktų nurodymų:
- neatidarykite išorinės dėžutės, kol nesate pasiruošę naudoti švirkštiklio;
- nenaudokite švirkštiklio, jei pažeistas išorinės dėžutės sandariklis arba švirkštiklio sandarumas;
- niekada nepalikite švirkštiklio be priežiūros, kai kiti asmenys gali juo naudotis;
- jei numetėte švirkštiklį, nenaudokite jo, jei jis atrodo pažeistas arba buvo numestas nuėmus dangtelį;
- išimkite Hefiya iš šaldytuvo 15–30 min. prieš injekciją, tai palengvins galimus nemalonius pojūčius;
- panaudotą švirkštiklį iš karto išmeskite. Nenaudokite švirkštiklio pakartotinai. Žr. „8. Panaudotų švirkštiklių išmetimas“ šių naudojimo instrukcijų pabaigoje.

Kaip laikyti švirkštiklį
- Dėžutėje esantį švirkštiklį laikykite šaldytuve, nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje.
- Kai reikalinga (pvz., kai Jūs keliaujate), Hefiya gali būti laikomas kambario temperatūroje (iki 25 °C) daugiausia 21 dieną – užtikrinkite, kad jis būtų apsaugotas nuo šviesos. Kai išimtas iš šaldytuvo užpildytas švirkštiklis laikomas kambario temperatūroje, jis **privalo būti sunaudotas per 21 dieną arba turi būti išmestas**, net ir tuo atveju, jei jis vėliau buvo vėl įdėtas į šaldytuvą. Jūs turite užsirašyti datą, kada užpildytas švirkštiklis pirmą kartą buvo išimtas iš šaldytuvo, bei datą, kada švirkštiklis turi būti išmestas.
- Švirkštiklį iki naudojimo laikykite gamintojo dėžutėje, kad jis būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Nelaikykite švirkštiklio itin karštoje ar šaltoje aplinkoje.
- **Neužšaldykite švirkštiklio.**

Hefiya ir visus vaistus laikykite vaikams nepasiekiamoje vietoje.

Injekcijai atlikti reikalingos priemonės

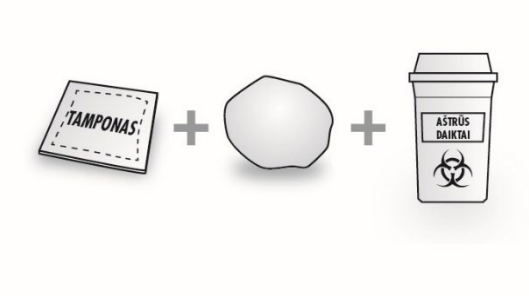
Toliau nurodytas priemones padėkite ant švaraus ir plokščio paviršiaus.

Dėžutėje yra:

- Hefiya užpildytas (-i) švirkštiklis (-iai) (žr. *A pav.*). Kiekviename švirkštiklyje yra 40 mg / 0,8 ml Hefiya.

Dėžutėje nėra (žr. *B pav.*):

- Alkoholiu suvilgyto tampono
- Vatos kamuolėlio arba marlės
- Aštrių atliekų talpyklos



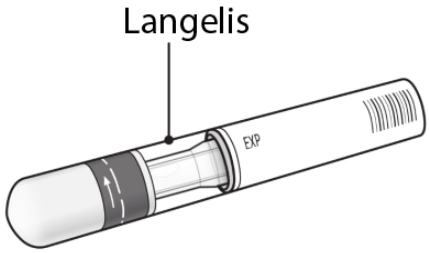
B pav. Į dėžutę neįtrauktos priemonės

Žr. **„8. Panaudotų švirkštiklių išmetimas“** šių naudojimo instrukcijų pabaigoje.

Prieš injekciją

Švirkštiklio paruošimas

- Norėdami palengvinti nemalonius injekcijos pojūčius išimkite švirkštiklį iš šaldytuvo maždaug 15–30 min. prieš Hefiya injekciją, kad jis pasiektų kambario temperatūrą.
- Pažiūrėkite į langelį. Tirpalas turi būti bespalvis arba nežymiai gelsvas ir skaidrus arba nežymiai drumstas. **Nenaudokite,** jei matomos dalelės ir (arba) pakitusi spalva. Jei tirpalo išvaizda kelia abejonių, pasitarkite su vaistininku.



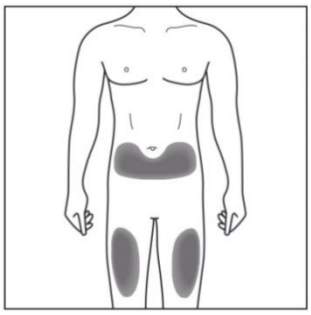
C pav. Saugos patikros prieš injekciją

- Patikrinkite ant švirkštiklio nurodytą tinkamumo laiką (EXP). Nenaudokite švirkštiklio tinkamumo laikui pasibaigus.
- Nenaudokite jei pažeistas saugos sandariklis

Susisiekite su vaistininku, jei švirkštiklis neatitinka aukščiau nurodytų kriterijų.

1. Injekcijos vietos parinkimas

- Rekomenduojama injekcijos vieta yra priekinis šlaunų paviršius. Taip pat galima leisti į apatinę pilvo dalį, išskyrus 5 cm sritį aplink bambą (žr. *D pav.*).
- Kiekvieną injekciją leiskite į vis kitą vietą.
- Neleiskite ten, kur oda jautri, pamėlusi, paraudusi, pleiskanojanti ar sukietėjusi. Neleiskite į randus ar strijas. Jei sergate psoriaze, NELEISKITE tiesiogiai į psoriatines plokšteles.



D pav. Pasirinkite injekcijos vietą

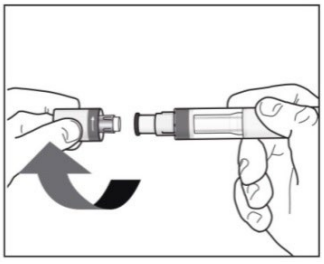
2. Injekcijos vietos nuvalymas

- Gerai nusiplaukite rankas muilu ir vandeniu.
- Sukamaisiais judesiais nuvalykite injekcijos vietą alkoholiu suvilgytu tamponu. Leiskite jai išdžiūti prieš injekciją (žr. *E pav.*).
- Nelieskite nuvalytos srities prieš injekciją.

E pav. Nuvalykite injekcijos vietą

3. Švirkštiklio dangtelio nuėmimas:

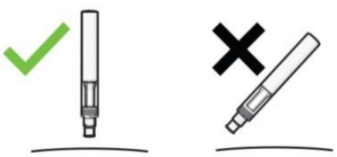
- Dangtelį nuimkite tik tada, kai būsite pasiruošę naudoti švirkštiklį.
- Atsukite dangtelį rodyklėmis nurodyta kryptimi (žr. *F pav.*).
- Išmeskite nuimtą dangtelį. **Nemėginkite iš naujo uždėti dangtelio**.
- Nuėmę dangtelį panaudokite švirkštiklį per 5 min.
- Iš adatos gali išsiskirti keli skysčio lašeliai. Tai normalu.



F pav. Nuimkite dangtelį

4. Švirkštiklio laikymas:

- Švirkštiklį laikykite 90 laipsnių kampu nuvalytos injekcijos vietos atžvilgiu (žr. *G pav.*).



Teisingai **Neteisingai**

G pav. Švirkštiklio laikymas

Injekcija

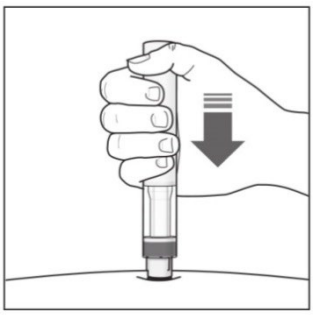
Prieš injekciją turite perskaityti šią informaciją

Injekcijos metu išgirsite **2 garsius spragtelėjimus**:
- **1-asis spragtelėjimas** nurodo, kad leidimas **prasidėjo**.
- Po keleto sekundžių girdimas **2-asis spragtelėjimas** nurodo, kad leidimas **beveik** baigtas.

Švirkštiklį turite laikyti stipriai prispaustą prie odos, kol **žalios spalvos indikatorius** užpildys langelį ir nustos judėti.

5. Injekcijos pradėjimas

- Stipriai prispauskite švirkštiklį prie odos norėdami pradėti leidimą (žr. *H pav.*).
- **1-asis spragtelėjimas** nurodo, kad leidimas prasidėjo.
- Švirkštiklį **toliau laikykite** stipriai prispaudę prie odos.
- **Žalios spalvos indikatorius** nurodo leidimo eigą.



H pav. Injekcijos pradėjimas

6. Injekcijos pabaigimas

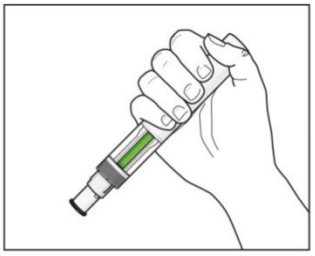
- Palaukite, kol išgirsite **2-ąjį spragtelėjimą**. Jis nurodo, kad leidimas **beveik** baigtas.
- Patikrinkite, ar **žalios spalvos indikatorius** užpildė langelį ir nustojo judėti (žr. *I pav.*).
- Švirkštiklį dabar galima ištraukti.

I pav. Injekcijos pabaigimas

Po injekcijos

7. Patikrinkite, ar žalios spalvos indikatorius užpildė langelį (žr. *J pav.*):

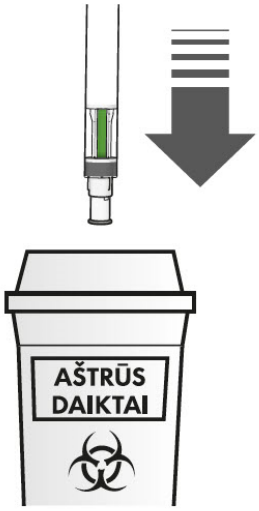
- Tai reiškia, kad vaistas buvo sušvirkštas. Jei žalios spalvos indikatorius nematomas, susisiekite su gydytoju.
- Injekcijos vietoje gali būti šiek tiek kraujo. Injekcijos vietą 10 sekundžių galite prispausti vatos kamuolėliu arba marle. Injekcijos vietos netrinkite. Jei reikia, injekcijos vietą galite uždengti nedideliu pleistru.



J pav. Patikrinkite žalios spalvos indikatorių

8. Panaudotų švirkštiklių išmetimas:

- Panaudotus švirkštiklius išmeskite į aštrių atliekų talpyklą (uždaromą, nepraduriamą talpyklą). Dėl Jūsų ir kitų asmenų saugumo ir sveikatos, adatų ir panaudotų švirkštų niekada negalima naudoti pakartotinai.
- Neišmeskite jokių vaistų į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite gydytojo arba vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką. Visi nepanaudoti gaminiai ir atliekos turi būti išmetami pagal vietos reikalavimus.



Jei turite klausimų, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, kurie žino apie Hefiya.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Hefiya 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
adalimumabas (*adalimumabum*)
40 mg/0,4 ml

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti šį vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Gydytojas Jums įteiks **Paciento Priminimo Kortelę**, kurioje yra svarbios informacijos apie saugumo priemones. Apie tai reikia žinoti prieš pradedant gydytis Hefiya ir gydantis šiuo vaistu. Šią **Paciento Priminimo Kortelę** turėkite su savimi, kol esate gydomi Hefiya ir 4 mėnesius po paskutinės Hefiya injekcijos Jums (arba Jūsų vaikui).
- 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 Hefiya ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Hefiya
3. Kaip vartoti Hefiya
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Hefiya
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Naudojimo instrukcijos

1. Kas yra Hefiya ir kam jis vartojamas

Hefiya veiklioji medžiaga yra adalimumabas. Tai vaistas, veikiantis organizmo imuninę (apsaugos) sistemą.

Hefiya skirtas uždegiminėms ligoms gydyti, tokioms, kaip:
- reumatoidinis artritas;
- jaunatvinis idiopatinis poliartritas;
- su entezitu susijęs artritas;
- ankilozuojantis spondilitas;
- ašinis spondiloartritas be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių;
- psoriazinis artritas;
- plokštelinė psoriazė;
- supūliavęs hidradenitas;
- Krono liga;
- opinis kolitas;
- neinfekcinis uveitas.

Hefiya veiklioji medžiaga yra adalimumabas, monokloninis antikūnas. Monokloniniai antikūnai – tai baltymai, kurie rišasi su specifinėmis organizmo medžiagomis.

Adalimumabo taikinys – baltymas, vadinamas naviko nekrozės faktoriumi (TNFα), kurio padaugėja, kai sergama aukščiau išvardytomis uždegiminėmis ligomis. Prisijungdamas prie TNFα Hefiya blokuoja jo veikimą ir mažina uždegiminį šių ligų procesą.

Reumatoidinis artritas

Reumatoidinis artritas – tai uždegiminė sąnarių liga.

Hefiya vartojamas suaugusiųjų reumatoidinio artrito gydymui. Jeigu Jums yra vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus reumatoidinis artritas, pirmiausia gali paskirti kitą ligą modifikuojantį vaistą, pvz., metotreksatą. Jeigu šių vaistų poveikis yra nepakankamas, reumatoidiniam artritui gydyti paskirs Hefiya.

Hefiya taip pat gali būti vartojamas gydant sunkios formos, aktyvų ir progresuojantį reumatoidinį artritą, kuris iki tol nebuvo gydomas metotreksatu.

Hefiya gali sulėtinti ligos sukeltą sąnarių kremzlės ir kaulo struktūrinį pakenkimą ir pagerinti fizinę funkciją.

Paprastai Hefiya yra vartojamas su metotreksatu. Jeigu gydytojas nuspręs, kad metotreksato nereikia, Hefiya galima vartoti vieną.

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas yra sąnarių uždegiminė liga.

Hefiya vartojamas vaikų ir paauglių nuo 2 metų iki 17 metų jaunatvinio idiopatinio poliartrito gydymui. Pacientams galėjo būti skiriama kitų ligos eigą keičiančių vaistų, tokių kaip metotreksatas. Jei šių vaistų poveikis yra nepakankamas, pacientams bus paskirtas Hefiya.

Su entezitu susijęs artritas

Su entezitu susijęs artritas yra uždegiminė sąnarių ir vietų, kur sausgyslės tvirtinasi prie kaulo, liga. Hefiya vartojamas su entezitu susijusiam artritui gydyti pacientams nuo 6 metų amžiaus. Pacientams iš pradžių gali būti skiriama kitų ligos eigą keičiančių vaistų, tokių kaip metotreksatas. Jei nebuvo tinkamo atsako į šiuos vaistus, pacientams bus paskirtas Hefiya.

Ankilozuojantis spondilitas ir ašinis spondiloartritas be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių

Ankilozuojantis spondilitas ir ašinis spondiloartritas be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių – tai stuburo uždegiminė liga.

Hefiya vartojamas šių suaugusiųjų ligų gydymui. Jeigu sergate ankilozuojančiu spondilitu ar ašiniu spondiloartritu be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių, Jums pirmiausia paskirs kitų vaistų. Jeigu šių vaistų poveikis yra nepakankamas, ligos požymiams ir simptomams sumažinti Jums paskirs Hefiya.

Plokštelinė psoriazė suaugusiesiems ir vaikams

Plokštelinė psoriazė yra uždegiminė odos liga, kurios metu ant odos atsiranda raudoni sluoksniuoti su plutele ir padengti sidabriniais žvynais plotai. Plokštelinė psoriazė gali paveikti ir nagus, dėl to jie ima trupėti, sustorėja ir atstoja nuo nago guolio, o tai gali būti skausminga. Manoma, kad psoriazę sukelia imuninės sistemos sutrikimas, dėl kurio padidėja odos ląstelių gamyba.

Hefiya vartojamas suaugusiųjų vidutinio sunkumo ir sunkiai plokštelinei psoriazei gydyti. Hefiya skiriamas gydyti sunkią plokštelinę psoriazę vaikams ir paaugliams nuo 4 iki 17 metų amžiaus, kuriems ant odos tepami vaistai ir gydymas UV spinduliais buvo neveiksmingi ar kuriems šie gydymo metodai netinka.

Psoriazinis artritas

Psoriazinis artritas yra su psoriaze susijusi sąnarių uždegiminė liga.

Hefiya vartojamas suaugusiųjų psoriazinio artrito gydymui. Nustatyta, kad Hefiya lėtina ligos sukelto sąnario kremzlės bei kaulo pažeidimo progresavimą ir gerina fizinę funkciją.

Supūliavęs hidradenitas suaugusiesiems ir paaugliams

Supūliavęs hidradenitas (*Hidradenitis suppurativa)* yra lėtinė ir dažnai skausminga uždegiminė odos liga. Jos simptomai apima skausmingus mazgelius (gumbus) ir abscesus (votis), iš kurių gali išsiskirti pūliai. Dažniausiai paveikiamos tam tikros odos vietos, pvz., oda po krūtimis, pažastys, vidinė šlaunų pusė, kirkšnys ir sėdmenys. Pažeistose vietose gali likti randų.

Hefiya vartojamas gydyti
- vidutinio sunkumo ir sunkų supūliavusį hidradenitą suaugusiems pacientams ir
- vidutinio sunkumo ir sunkų supūliavusį hidradenitą 12−17 metų amžiaus paaugliams.

Hefiya gali sumažinti esančių mazgelių ir abscesų skaičių, o taip pat dažnai su liga susijusį skausmą. Jums pirmiausia gali paskirti kitų vaistų. Jeigu šių vaistų poveikis yra nepakankamas, Jums paskirs Hefiya.

Krono liga suaugusiesiems ir vaikams

Krono liga yra uždegiminė žarnyno liga.

Hefiya vartojamas gydyti
- vidutinio sunkumo ir sunkią Krono ligą suaugusiems pacientams ir
- vidutinio sunkumo ir sunkią Krono ligą vaikams ir paaugliams nuo 6 iki 17 metų amžiaus.

Jeigu sergate Krono liga, pirmiausia Jus gydys kitais vaistais. Jei tie vaistai nesukels pakankamo atsako, Krono ligos požymiams ir simptomams palengvinti Jums paskirs Hefiya.

Opinis kolitas suaugusiesiems ir vaikams

Opinis kolitas yra uždegiminė storosios žarnos liga.

Hefiya vartojamas gydyti
- vidutinio sunkumo ir sunkų suaugusiųjų opinį kolitą ir
- vidutinio sunkumo ir sunkų opinį kolitą vaikams ir paaugliams nuo 6 iki 17 metų amžiaus.

Jeigu sergate opiniu kolitu, Jums pirmiausia gali būti skiriami kiti vaistai. Jeigu šių vaistų poveikis yra nepakankamas, Jums bus skiriamas Hefiya tam, kad sumažintų Jūsų opinio kolito požymius ir simptomus.

Neinfekcinis uveitas suaugusiesiems ir vaikams

Neinfekcinis uveitas yra uždegiminė liga, paveikianti tam tikras akies dalis. Dėl uždegimo pablogėja regėjimas ir (arba) akyse atsiranda drumsčių (juodų taškų arba smulkių linijų, kurie juda regėjimo lauke). Hefiya mažina šį uždegimą.

Hefiya skiriamas:
- suaugusiems pacientams, sergantiems neinfekciniu uveitu su uždegimu, paveikiančiu užpakalinę akies dalį, gydyti;
- vaikams nuo 2 metų amžiaus, sergantiems lėtiniu neinfekciniu uveitu su uždegimu, paveikiančiu priekinę akies dalį, gydyti.

Jums pirmiausia bus skiriami kiti vaistai. Jeigu nebus pakankamo atsako į paskirtus vaistus, Jums bus skiriamas Hefiya.

2. Kas žinotina prieš vartojant Hefiya

Hefiya vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija adalimumabui ar bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);

- jeigu Jums yra sunki infekcija, įskaitant ir tuberkuliozę, sepsį (kraujo užkrėtimą) ir kitas oportunistines infekcijas (neįprastos infekcijos, susijusios su silpna imunine sistema). Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu yra infekcijos simptomų, pvz., karščiavimas, žaizdos, nuovargis, dantų problemos (žr. „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“);

- jeigu yra vidutinio sunkumo ar sunkus širdies nepakankamumas. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu Jums buvo arba yra sunki širdies liga (žr. „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Hefiya.

Alerginė reakcija

- Jeigu yra alerginių reakcijų, pvz., spaudimas krūtinėje, švokštimas, svaigimas, tinimas ar išbėrimas – daugiau Hefiya neleiskite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes retais atvejais šios reakcijos gali būti pavojingos gyvybei.

Infekcijos

- Jeigu yra infekcija, taip pat ilgalaikė ar lokalizuota infekcija (pvz., kojos opa) – prieš pradėdami vartoti Hefiya, pasitarkite su gydytoju. Jeigu kuo nors abejojate, kreipkitės į gydytoją.

- Vartodami Hefiya, galite daug greičiau įgyti infekciją. Ši rizika gali padidėti, jeigu Jūsų plaučių funkcija yra pablogėjusi. Tai gali būti sunkios infekcijos, tokios kaip tuberkuliozė, virusinės, grybelinės, parazitinės ir bakterinės ar kitos neįprastų infekcinių organizmų sukeltos infekcijos ir sepsis (kraujo užkrėtimas). Retais atvejais šios infekcijos gali būti pavojingos gyvybei. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu atsirado tokių simptomų, kaip karščiavimas, žaizdos, nuovargis ar dantų problemos. Gydytojas gali rekomenduoti laikinai nutraukti Hefiya vartojimą.

Tuberkuliozė (TB)

- Kadangi yra gauta pranešimų apie tuberkuliozės atvejus pacientams, kurie gydėsi adalimumabu, todėl gydytojas, prieš paskirdamas Hefiya, Jus ištirs dėl tuberkuliozės požymių ir simptomų. Tai apims išsamų medicininį įvertinimą, taip pat ir Jūsų medicininę anamnezę, įskaitant patikros tyrimų (pvz., rentgenologinio krūtinės ląstos ištyrimo ir tuberkulino testo) paskyrimą. Apie šių tyrimų atlikimą ir rezultatus turi būti pažymėta **Paciento Priminimo Kortelėje**. Labai svarbu pasakyti gydytojui, jeigu sirgote tuberkulioze ar artimai bendravote su sergančiuoju tuberkulioze. Gydymo metu gali atsirasti tuberkuliozė, net jei Jūs gavote prevencinį gydymą dėl tuberkuliozės. Jeigu tuberkuliozės požymių (nuolatinis kosulys, mažėjantis kūno svoris, energijos stygius, nedidelis karščiavimas) ar bet kokios kitos infekcijos simptomų atsiranda gydantis arba po gydymo, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Kelionės / pasikartojančios infekcijos

- Pasakykite gydytojui, jei gyvenote ar keliavote į regionus, kur grybelinės infekcijos, tokios kaip histoplazmozė, kokcidioidomikozė ar blastomikozė yra labai dažnos.

- Pasakykite gydytojui, jeigu buvo pasikartojanti infekcija ar būklės, didinančios infekcijų riziką.

Hepatito B virusas

- Pasakykite gydytojui, jei esate hepatito B viruso (HBV) nešiotojas, jei sergate aktyvia HBV infekcija ar jeigu manote, kad Jums yra rizika užsikrėsti HBV. Gydytojas patikrins **Jus dėl** HBV. Adalimumabo vartojimas gali iššaukti HBV infekcijos pakartotinį suaktyvėjimą asmenims, kurie yra šio viruso nešiotojai. Kai kuriais retai pasitaikančiais atvejais, ypač tuomet, kai vartojate kitų vaistų, slopinančiu imuninę sistemą, HBV infekcijos pakartotinis suaktyvėjimas gali būti pavojingas gyvybei.

Amžius virš 65 metų

- Jeigu esate vyresnis nei 65 metų amžiaus, vartodamas Hefiya, galite būti imlesnis infekcijoms. Kol esate gydomas Hefiya, Jūs ir Jūsų gydytojas turėtumėte atkreipti ypatingą dėmesį į infekcijos požymius. Jeigu Jums atsirado infekcijų simptomų, tokių kaip karščiavimas, žaizdos, nuovargio jausmas ar dantų problemos, yra svarbu pasakyti gydytojui.

Operacijos ar odontologinės procedūros

- Jeigu planuojate operuotis ar gydytis dantis, prašome įspėti Jūsų gydytoją, kad Jūs vartojate Hefiya. Gydytojas gali rekomenduoti laikinai nutraukti Hefiya vartojimą.

Demielinizuojančios ligos

- Jeigu sergate ar Jums išsivysto demielinizuojanti liga (liga, kuri pažeidžia nervų dangalus, pvz., išsėtinė sklerozė), gydytojas nuspręs, ar Jums skirti Hefiya ir ar tęsti gydymą Hefiya. Nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jei Jums pasireiškia tokie simptomai, kaip regėjimo pokyčiai, rankų ir kojų silpnumas ar sustingimas, ar dilgčiojimas bet kurioje kūno vietoje.

Skiepai

- Vartojant Hefiya, negalima skiepytis tam tikromis vakcinomis, kurių sudėtyje yra gyvų, tačiau susilpnintų ligas sukeliančių bakterijų ar virusų formų, nes jos gali sukelti infekcijas. Prieš skiepydamiesi bet kuria vakcina, pasitarkite su gydytoju. Jei yra galimybė, vaikus rekomenduojama paskiepyti visais skiepais pagal galiojantį skiepų kalendorių prieš pradedant gydyti Hefiya. Jei Jūs vartojote Hefiya nėštumo metu, Jūsų kūdikiui bus didesnis infekcijos pavojus maždaug penkis mėnesius nuo paskutinės dozės, kurią gavote nėštumo metu. Svarbu, kad pasakytumėte savo kūdikio gydytojams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad Jūs vartojote Hefiya nėštumo metu, kad jie galėtų nuspręsti, kada skiepyti Jūsų kūdikį.

Širdies nepakankamumas

- Svarbu pasakyti gydytojui, jei sirgote ar sergate sunkia širdies liga. Jeigu Jums yra nesunkus širdies nepakankamumas ir Jūs gydotės Hefiya, gydytojas atidžiai Jus stebės dėl širdies nepakankamumo. Jeigu Jums naujai išsivystė ar paūmėjo esamas širdies nepakankamumas (pvz., prasidėjo dusulys ar patino kojos), nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Karščiavimas, mėlynės, kraujavimas, išblyškusi išvaizda

- Kai kuriems pacientams organizmas gamina nepakankamai kraujo ląstelių, kurios padeda kovoti su infekcijomis arba padeda stabdyti kraujavimą. Jei Jums atsirado karščiavimas, kuris lengvai

nepraeina, jei per greitai atsiranda mėlynių ar prasideda kraujavimas, ar jeigu atrodote labai išblyškęs, nedelsdami susisiekite su gydytoju. Gali būti, kad gydytojas nutars nutraukti gydymą.

Vėžys

- Labai retais atvejais yra buvę tam tikrų vėžio rūšių vaikams ir suaugusiems pacientams, vartojantiems adalimumabą ar kitus TNFα blokuojančius vaistus. Žmonėms, sergantiems sunkesne reumatoidinio artrito forma ilgesnį laiką, gali būti didesnė už vidutinę rizika susirgti limfoma ir leukemija (vėžio formos, pažeidžiančios kraujo ląsteles ir kaulų čiulpus). Jeigu Jūs gydomas Hefiya, gali padidėti rizika susirgti limfoma, leukemija ar kitu vėžiu. Retais atvejais, adalimumabą vartojantiems pacientams pasireiškė specifiškas **ir sunkus limfomos tipas. Kai** kurie iš šių pacientų taip pat buvo gydomi vaistais azatioprinu ar 6-merkaptopurinu. Pasakykite savo gydytojui, jei kartu su Hefiya vartojate azatiopriną ar 6-merkaptopuriną.

- Buvo stebimi nemelanominio odos vėžio atvejai pacientams, vartojusiems adalimumabą. Jei gydymo metu arba po gydymo atsirastų naujų pažeistos odos plotų arba jei esami pažeidimai ar dariniai pasikeistų, pasakykite gydytojui.

- Kitokie nelimfominiai vėžiniai susirgimai pasitaikė pacientams, kurie sirgo tam tikra plaučių liga, vadinama lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), ir buvo gydomi kitu TNFα blokuojančiu vaistu. Jei sergate LOPL arba jei daug rūkote, turėtumėte paklausti gydytojo, ar gydymas TNFα blokuojančiais vaistais Jums tinka.

Autoimuninės ligos

- Retais atvejais gydymas Hefiya gali sukelti į vilkligę panašų sindromą. Susisiekite su savo gydytoju, jei pasireikštų nepraeinantis nepaaiškinamas bėrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas ar nuovargis.

Vaikams ir paaugliams

- Vakcinacija: prieš pradedant vartoti Hefiya vaikai, jeigu tai yra įmanoma, turi būti paskiepyti visomis reikiamomis vakcinomis.

Kiti vaistai ir Hefiya

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Hefiya galima vartoti kartu su metotreksatu ar tam tikrais ligą modifikuojančiais antireumatiniais preparatais (sulfasalazinu, hidroksichlorokvinu, leflunomidu ir injekciniais aukso preparatais), kortikosteroidais arba skausmą malšinančiais vaistais, įskaitant nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU).

Dėl padidėjusios sunkios infekcijos rizikos Hefiya negalima vartoti su vaistais, kuriuose yra veikliosios medžiagos anakinros ar abatacepto. Adalimumabo bei kitų TNF antagonistų derinys su anakinra ar abataceptu nerekomenduojamas dėl galimai padidėjusios infekcijos rizikos, įskaitant sunkias infekcijas ir kitas galimas farmakologines sąveikas. Jei kiltų klausimų, kreipkitės į gydytoją.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- Vartodama Hefiya ir mažiausiai 5 mėnesius po paskutiniosios šio vaisto dozės, turite vartoti adekvačias kontraceptines priemones nėštumui išvengti.
- Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju dėl šio vaisto vartojimo.
- Nėštumo metu Hefiya vartoti galima, tik jei yra būtina.
- Remiantis nėščių moterų tyrimu, lyginant nėštumo metu vartojusias adalimumabą moteris ir tas,

kurios sirgo tokia pat liga ir adalimumabo nevartojo, didesnės apsigimimų rizikos nepastebėta.
- Hefiya galima vartoti žindymo laikotarpiu.
- Jeigu Jūs vartojote Hefiya nėštumo metu, Jūsų kūdikiui gali būti didesnis infekcijos pavojus.
- Svarbu, kad prieš skiepijant kūdikį pasakytumėte savo kūdikio gydytojams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad Jūs nėštumo metu vartojote Hefiya (daugiau informacijos apie vakcinas žr. skyriuje „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Hefiya gali nežymiai paveikti gebėjimą vairuoti, važiuoti dviračiu ar valdyti mechanizmus. Pavartojus Hefiya gali atsirasti jausmas,, kad sukasi kambarys (galvos svaigimas), ir regos sutrikimai.

Hefiya 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 Hefiya

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojamos Hefiya dozės kiekvienai patvirtintai indikacijai pateiktos toliau lentelėje. Jei Jums reikia kitokios dozės, gydytojas gali skirti kitokio stiprumo Hefiya.

Reumatoidinis artritas, psoriazinis artritas, ankilozuojantis spondilitas ar ašinis spondilioartritas be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių		
Amžius ar kūno masė	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Suaugusieji	Vieną 40 mg kas antrą savaitę.	Reumatoidinio artrito atveju vartojant Hefiya tęsiamas metotreksato vartojimas. Gydytojui nustačius, kad metotreksatas yra netinkamas, Hefiya galima vartoti atskirai. Jei sergate reumatoidiniu artritu ir metotreksato su Hefiya nevartojate, gydytojas gali nuspręsti skirti 40 mg Hefiya kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas		
Amžius ar kūno masė	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Vaikai, paaugliai ir suaugusieji nuo 2 metų amžiaus, sveriantys 30 kg ar daugiau	40 mg kas antrą savaitę.	Netaikoma.
Vaikai ir paaugliai nuo 2 metų amžiaus, sveriantys daugiau kaip 10 kg bet mažiau nei 30 kg	20 mg kas antrą savaitę.	Netaikoma.

Su entezitu susijęs artritas		
Amžius ar kūno masė	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Vaikai, paaugliai ir suaugusieji nuo 6 metų amžiaus, sveriantys 30 kg ar daugiau	40 mg kas antrą savaitę.	Netaikoma.
Vaikai ir paaugliai, nuo 6 metų amžiaus, sveriantys daugiau kaip 15 kg bet mažiau kaip 30 kg	20 mg kas antrą savaitę.	Netaikoma.

Plokštelinė psoriazė		
Amžius ar kūno masė	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Suaugusieji	Pirmoji 80 mg dozė (po 40 mg. du kartus per dieną). Vėliau įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.	Netaikoma.

Plokštelinė psoriazė vaikams		
Amžius ar kūno masė	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Vaikai, paaugliai ir suaugusieji nuo 4 iki 17 metų amžiaus, sveriantys 30 kg ar daugiau	Pirmoji 40 mg dozė, po savaitės sekanti 40 mg dozė. Vėliau įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.	Netaikoma.
Vaikai ir paaugliai, nuo 4 iki 17 metų amžiaus, sveriantys daugiau kaip 15 kg bet mažiau kaip 30 kg	Pirmoji 20 mg dozė, po savaitės sekanti 20 mg dozė. Vėliau įprastinė dozė yra 20 mg kas antrą savaitę.	Netaikoma.

Pūlingas hidradenitas		
Amžius ar kūno masė	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Suaugusieji	Pirmoji 160 mg dozė (keturios 40 mg injekcijos per vieną dieną arba dvi 40 mg injekcijos per dieną dvi dienas iš eilės), po jų praėjus dviems savaitėms skiriama 80 mg dozė (dvi 40 mg injekcijos tą pačią dieną). Dar po dviejų savaičių gydymas tęsiamas 40 mg doze kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę, kaip nurodė gydytojas.	Rekomenduojama pažeistas vietas kiekvieną dieną valyti antiseptiku.

Pūlingas hidradenitas		
Amžius ar kūno masė	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Paaugliai nuo 12 iki 17 metų amžiaus, sveriantys 30 kg ar daugiau	Pirmoji 80 mg dozė (dvi 40 mg injekcijos per vieną dieną), vėliau, po savaitės gydymas tęsiamas 40 mg doze kas antrą savaitę.	Jei šios dozės poveikis nepakankamas, gydytojas dozę gali padidinti iki 40 mg kartą per savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę. Rekomenduojama pažeistas vietas kiekvieną dieną valyti antiseptiku.

Krono liga		
Amžius ar kūno masė	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Suaugusieji	Pirmoji 80 mg dozė (dvi 40 mg injekcijos per vieną dieną), po kurios po 2 savaičių vartojama 40 mg kas antrą savaitę. Jei reikia greitesnio atsako, gydytojas gali paskirti pirmąją 160 mg dozę (keturias 40 mg injekcijas per vieną dieną arba dvi 40 mg injekcijas per dieną dvi dienas iš eilės), vėliau, po dviejų savaičių vartojant 80 mg (dvi 40 mg injekcijas per vieną dieną). Vėliau įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.	Jeigu šios dozės poveikis yra nepakankamas, vaiko gydytojas dozę gali padidinti iki 40 mg kas antrą savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Krono liga vaikams		
Amžius ar kūno masė	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Vaikai ir paaugliai nuo 6 iki 17 metų amžiaus, sveriantys kaip 40 kg ir daugiau	Pirmoji 80 mg dozė (dvi 40 mg injekcijos per vieną dieną), po kurios po 2 savaičių vartojama 40 mg kas antrą savaitę. Jei reikia greitesnio atsako, gydytojas gali paskirti pirmąją 160 mg dozę (keturias 40 mg injekcijas per vieną dieną arba dvi 40 mg injekcijas per dieną dvi dienas iš eilės), vėliau, po dviejų savaičių vartojant 80 mg (dvi 40 mg injekcijas per vieną dieną). Vėliau įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.	Jeigu šios dozės poveikis yra nepakankamas, vaiko gydytojas dozę gali padidinti iki 40 mg kas antrą savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Krono liga vaikams		
Amžius ar kūno masė	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Vaikai ir paaugliai nuo 6 iki 17 metų amžiaus, sveriantys mažiau kaip 40 kg	Pirmoji 40 mg dozė, po kurios praėjus dviem savaitėms vartojama 20 mg kas antrą savaitę. Jei reikia greitesnio atsako, gydytojas gali paskirti pirmąją 80 mg (dvi 40 mg injekcijas per dieną), po dviejų savaičių 40 mg dozę. Vėliau įprastinė dozė yra 20 mg kas antrą savaitę.	Jeigu šios dozės poveikis yra nepakankamas, vaiko gydytojas gali padidinti dozės vartojimo dažnį iki 20 mg kartą per savaitę.

Opinis kolitas		
Amžius ar kūno masė	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Suaugusieji	Pirmoji dozė yra 160 mg (keturios 40 mg injekcijos per vieną dieną dvi dienas iš eilės), toliau po dviejų savaičių gydymas tęsiamas skiriant 80 mg dozę (dvi 40 mg injekcija per vieną dieną). Vėliau įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.	Jeigu šios dozės poveikis yra nepakankamas, gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kartą per savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Opinis kolitas vaikams		
Amžius ar kūno masė	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Vaikai ir paaugliai nuo 6 metų amžiaus, sveriantys 40 kg ir daugiau	Pradinė dozė yra 160 mg (keturios 40 mg injekcijos per vieną parą arba dvi 40 mg injekcijos per parą dvi paras iš eilės), vėliau skiriant 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per parą) po dviejų savaičių. Vėliau įprastinė 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.
Vaikai ir paaugliai nuo 6 metų amžiaus, sveriantys mažiau kaip 40 kg	Pradinė dozė yra 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą), po dviejų savaičių 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.

Neinfekcinis uveitas		
Amžius ar kūno masė	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Suaugusieji	Pirmoji dozė 80 mg (po 40 mg du kartus per dieną) kas antrą savaitę kartu su metotreksatu.	Sergant neinfekciniu uveitu kartu su Hefiya galima tęsti kortikosteroidų ar kitų imuninę sistemą veikiančių vaistų vartojimą. Hefiya taip pat galima vartoti atskirai. Hefiya injekcijas turite tęsti tiek, kiek nurodė gydytojas.
Vaikai ir paaugliai nuo 2 metų amžiaus, sveriantys daugiau kaip 30 kg	40 mg kas antrą savaitę.	Gydytojas gali paskirti pirmąją 80 mg dozę, kuri gali būti sušvirkšta savaitę iki įprastinės 40 mg dozės kas antrą savaitę vartojimo pradžios. Hefiya rekomenduojamas vartoti kartu su metotreksatu.
Vaikai ir paaugliai nuo 2 metų amžiaus, sveriantys mažiau kaip 30 kg	20 mg kas antrą savaitę.	Gydytojas gali paskirti pirmąją 40 mg dozę, kuri gali būti sušvirkšta savaitę iki įprastinės 20 mg dozės kas antrą savaitę vartojimo pradžios. Hefiya rekomenduojamas vartoti kartu su metotreksatu.

Vartojimo metodas ir būdas

Hefiya vartojamas leidžiant po oda (poodinė injekcija).

Išsamios Hefiya leidimo instrukcijos pateikiamos 7 skyriuje „Naudojimo instrukcijos“.

Ką daryti pavartojus per didelę Hefiya dozę?

Jei atsitiktinai Hefiya leidote dažniau, negu reikia, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar vaistininką ir paaiškinkite, kad pavartojote daugiau vaisto nei reikia. Visada su savimi pasiimkite išorinę dėžutę, net jei ji tuščia.

Pamiršus pavartoti Hefiya

Jei pamiršote suleisti vaistą, kitą Hefiya dozę leiskite iš karto prisiminę. Kitą dozę leiskite tą dieną, kuri nustatyta pagal pradinį dozavimo režimą, neatsižvelgdami į tai, kad buvote pamiršę dozę.

Nustojus vartoti Hefiya

Jeigu nusprendėte nutraukti Hefiya vartojimą, aptarkite tai su savo gydytoju. Nutraukus gydymą gali vėl pasireikšti Jūsų 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 nesunkūs ar vidutinio sunkumo. Tačiau kai kurie jų gali būti sunkūs ir juos reikia gydyti. Šalutinis poveikis gali atsirasti mažiausiai iki 4 mėnesių ar daugiau po paskutinės Hefiya injekcijos.

Nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos, jeigu pastebėjote bet kurį iš toliau nurodytų alerginės reakcijos arba širdies nepakankamumo požymių

- sunkų išbėrimą, dilgėlinę;
- patinusį veidą, plaštakas, kojas;
- pasunkėjusį kvėpavimą, rijimą;
- dusulį, pasireiškiantį fizinio aktyvumo metu arba gulint, arba kojų patinimą.

Kuo greičiau pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote šių reiškinių

- infekcijos požymių ir simptomų, pvz., karščiavimą, negalavimą, žaizdas, dantų problemas, deginimą šlapinantis; silpnumo ar nuovargio pojūtį; kosulį;
- nervų pažeidimo simptomų, pvz., dilgčiojimą; tirpimą; dvejinimąsi akyse; rankų ar kojų silpnumą;
- odos vėžio požymių, pvz., guzelį ar atvirą žaizdą, kuri neužgyja;
- požymių ir simptomų, leidžiančių manyti apie kraujo ligas: užsitęsusį karščiavimą, mėlynių atsiradimą, kraujavimą, blyškumą.

Žemiau išvardyti šalutiniai poveikiai, pastebėti vartojant adalimumabą.

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- injekcijos vietos reakcijos (įskaitant skausmą, tinimą, paraudimą ar niežulį);
- kvėpavimo takų infekcijos (įskaitant peršalimą, slogą, sinusų uždegimą, pneumoniją);
- galvos skausmas;
- pilvo skausmas;
- pykinimas ir vėmimas;
- išbėrimas;
- raumenų 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 juosiančiąjąpūslelinę);
- ausų infekcijos;
- burnos 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;

- jutimų sutrikimai, tokie kaip dilgčiojimas, diegimas ar tirpimas;
- migrena;
- nervinių šaknelių užspaudimo simptomai (įskaitant nugaros apatinės dalies skausmą ir kojų skausmą);
- regėjimo sutrikimai;
- akių uždegimas;
- akių vokų uždegimas ir akių tinimas;
- galvos svaigimas (jausmas, kad sukasi kambarys);
- stipraus širdies plakimo jutimas;
- aukštas kraujo spaudimas;
- karščio pylimas;
- hematoma (kietas patinimas su sukrešėjusiu krauju);
- kosulys;
- astma;
- dusulys;
- kraujavimas iš virškinimo trakto;
- dispepsija (nevirškinimas, pilvo pūtimas, rėmuo);
- gastroezofaginio refliukso liga;
- sausumo sindromas (įskaitant akių ir burnos sausumą);
- niežulys;
- niežtintis bėrimas;
- kraujosruvos;
- odos uždegimas (toks kaip egzema);
- kojų ir rankų nagų lūžinėjimas;
- padidėjęs prakaitavimas;
- plaukų slinkimas;
- psoriazė ar psoriazės paūmėjimas;
- raumenų spazmai;
- kraujas šlapime;
- inkstų problemos;
- krūtinės skausmas;
- edema (skysčio susikaupimas organizme ir jo sąlygotas paveiktų audinių tinimas);
- karščiavimas;
- trombocitų kiekio sumažėjimas, dėl ko padidėja kraujavimo ir mėlynių rizika;
- sutrikęs gijimas.

Nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- neįprastos infekcijos (įskaitant tuberkuliozę ir kitas infekcijas), kai sumažėja atsparumas 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 (odos vėžio rūšis);
- imuninės sistemos sutrikimai, kurie gali pažeisti plaučius, odą ir limfmazgius (dažniausiai pasireiškiantys sarkoidoze vadinama būklė);
- vaskulitas (kraujagyslių uždegimas);
- tremoras (drebulys);
- neuropatija (nervų pažeidimas);
- insultas;
- klausos netekimas, zvimbimas ausyse;
- nereguliaraus širdies plakimo, lyg dingtų smūgis, jutimas;
- širdies problemos, 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);
- skystis pleuroje (nenormalus skysčių kaupimasis pleuroje);
- kasos uždegimas, dėl kurio gali atsirasti stiprūs nugaros ir pilvo skausmai;
- sunkumas ryjant;
- veido edema (tinimas);
- tulžies pūslės uždegimas, tulžies akmenligė;
- kepenų suriebėjimas (riebalų susikaupimas kepenų ląstelėse);
- naktinis prakaitavimas;
- randai;
- nenormalus raumenų silpnumas;
- sisteminė raudonoji vilkligė (imuninės sistemos liga, 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 (tokie kaip optinio akies nervo uždegimas ir *Guillain-Barre* sindromas – tai būklė kuri sąlygoja raumenų silpnumą, nenormalius jutimus, dilgčiojimą rankose ir viršutinėje kūno dalyje);
- širdies sustojimas;
- plaučių fibrozė (plaučių audinio surandėjimas);
- žarnyno perforacija (anga žarnyno sienelėje);
- hepatitas (kepenų uždegimas);
- hepatito B infekcijos reaktyvacija;
- autoimuninis hepatitas (savo organizmo imuninės sistemos sukeltas kepenų uždegimas);
- odos vaskulitas (odos kraujagyslių uždegimas);
- Stivenso-Džonsono *(Stevens-Johnson)* sindromas (gyvybei pavojinga reakcija, kuriai būdingi į gripą panašūs simptomai ir pūslinis išbėrimas);
- veido edema (patinimas), susijusi su alergine reakcija;
- daugiaformė eritema (uždegiminis odos išbėrimas);
- į vilkligę panašus sindromas;
- angioneurozinė edema (lokalus odos patinimas);
- lichenoidinė odos reakcija (rausvai violetinis, niežtintis odos bėrimas).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- hepatosplenininė T-ląstelių limfoma (retas kraujo vėžys, dažniausiai mirtina liga);
- 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).

Kai kurie šalutiniai poveikiai, stebėti vartojant adalimumabą, gali būti besimptomiai ir gali būti nustatyti tik atlikus kraujo tyrimus. Įskaitant šiuos:

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- mažas baltųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;
- mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;
- lipidų kiekio kraujyje padidėjimas;
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas.

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- didelis baltųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;
- mažas trombocitų kiekis kraujyje;
- padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje;
- nenormalus natrio kiekis kraujyje;
- mažas kalcio kiekis kraujyje;
- mažas fosfatų kiekis kraujyje;
- didelis gliukozės kiekis kraujyje;
- didelis laktatdehidrogenazės aktyvumas kraujyje;
- autoantikūnai randami kraujyje;
- mažas kalio kiekis kraujyje.

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- padidėjęs bilirubino kiekis (kepenų kraujo tyrimas).

Reti (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių)

- mažas baltųjų, raudonųjų kraujo kūnelių ir trombocitų kiekis 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 Hefiya

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės / lizdinės plokštelės / dėžutės po „EXP“ / „Tinka iki:“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Kitos galimos laikymo sąlygos:

Kai yra reikalinga (pvz., kai Jūs keliaujate), Hefiya gali būti laikomas kambario temperatūroje (iki 25 °C) daugiausia 42 dienas – užtikrinkite, kad jis būtų apsaugotas nuo šviesos. Kai išimtas iš šaldytuvo švirkštas laikomas kambario temperatūroje, jis privalo būti **sunaudotas per 42 dienas arba turi būti**

išmestas, net ir tuo atveju, jei jis vėliau buvo vėl įdėtas į šaldytuvą. Jūs turite užsirašyti datą, kada užpildytas švirkštas pirmą kartą buvo išimtas iš šaldytuvo, bei datą, kada švirkštas turi būti išmestas.

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

Hefiya sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra adalimumabas. Kiekviename užpildytame švirkšte yra 40 mg adalimumabo 0,4 ml tirpalo.
- Pagalbinės medžiagos yra adipo rūgštis, manitolis (E 421), polisorbatas 80 (E 433), vandenilio chlorido rūgštis (E 507), natrio hidroksidas (E 524) ir injekcinis vanduo (žr. 2 skyrių „Hefiya sudėtyje yra natrio“).

Hefiya užpildyto švirkšto išvaizda ir jo pakuotės turinys

Hefiya 40 mg injekcinis tirpalas (injekcija) užpildytame švirkšte tiekiamas kaip 0,4 ml skaidraus arba nežymiai drumsto, bespalvio arba nežymiai gelsvo tirpalo.

Hefiya tiekiamas vienkartiniame skaidriame I tipo stiklo švirkšte (0,4 ml tirpalo) su nerūdijančiojo plieno 29 dydžio adata su adatos apsauginiu gaubtu ir pirštų atrama, guminiu adatos dangteliu (iš termoplastinio elastomero) ir plastmasiniu stūmoklio stiebeliu.

Dėžutėse yra 1 arba 2 Hefiya užpildyti švirkštai.
Sudėtinės pakuotės dėžutėse yra 6 (3 pakuotės po 2) Hefiya užpildyti švirkštai

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.
Hefiya gali būti tiekiamas užpildytame švirkšte ir užpildytame švirkštiklyje.

Registruotojas

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

Gamintojas

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Austrija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austrija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

България
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark/Norge/Ísland/Sverige
Sandoz A/S
Tlf./Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Deutschland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España
Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France
Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska
Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia
Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország
Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 99644126

Nederland
Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska
Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România
Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija
Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

United Kingdom (Northern Ireland)
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

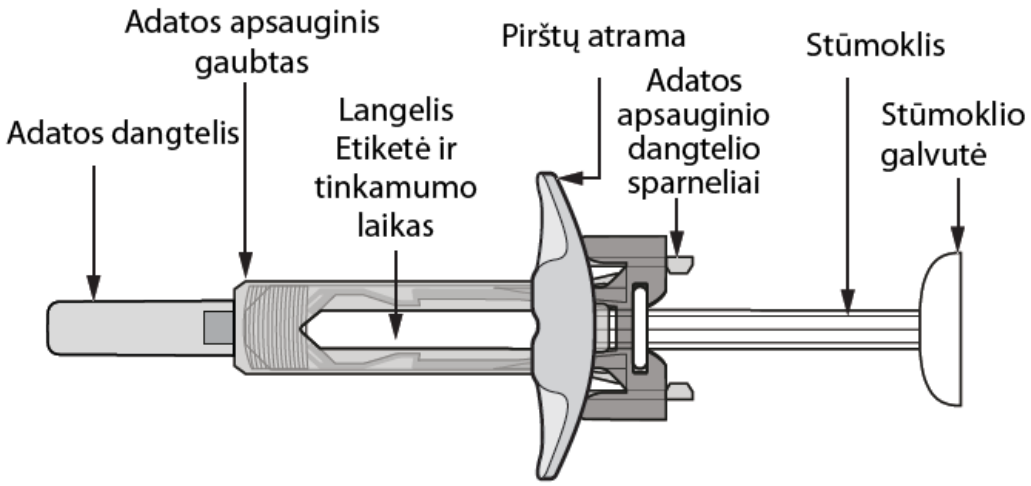
Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu/.

7. Naudojimo instrukcijos

Svarbu laikytis toliau nurodytų instrukcijų siekiant išvengti galimos infekcijos ir užtikrinti tinkamą vaisto naudojimą.

Atidžiai perskaitykite ir įsisavinkite šias naudojimo instrukcijas bei nuosekliai jų laikykitės prieš leisdami Hefiya. Sveikatos priežiūros specialistas parodys kaip tinkamai paruošti ir pirmą kartą suleisti Hefiya naudojant vienadozį užpildytą švirkštą. Jei turite klausimų, pasitarkite su savo sveikatos priežiūros specialistu.

Vienkartinis Hefiya užpildytas švirkštas su adatos apsauginiu gaubtu ir papildoma pirštų atrama



A pav. Hefiya užpildytas švirkštas su adatos apsauginiu gaubtu ir pirštų atrama

Svarbu laikytis toliau pateiktų nurodymų:
• **nenaudokite** užpildyto švirkšto, jei pažeistas lizdinės plokštelės sandarumas, nes tokiu atveju naudoti švirkštą gali būti nesaugu; • **neatidarykite** išorinės dėžutės, kol nesate pasiruošę naudoti užpildytą švirkštą; • **niekada nepalikite** užpildyto švirkšto be priežiūros, kai kiti asmenys gali juo naudotis; • jei numetėte švirkštą, **nenaudokite** jo, jei jis atrodo pažeistas arba buvo numestas nuėmus adatos dangtelį; • adatos dangtelį **nuimkite tik prieš pat** injekciją; • **nelieskite adatos apsauginio dangtelio sparnelių** prieš naudojimą. Juos palietus galima per anksti suaktyvinti adatos apsauginį gaubtą; • **nenuimkite** pirštų atramos prieš injekciją; • išimkite Hefiya iš šaldytuvo 15–30 min. prieš **injekciją**, tai palengvins galimus nemalonius pojūčius; • panaudotą švirkštą iš karto išmeskite. **Nenaudokite užpildyto švirkšto pakartotinai.** Žr. **„4. Panaudotų užpildytų švirkštų išmetimas“** šių naudojimo instrukcijų pabaigoje.

Kaip laikyti Hefiya vienadozį užpildytą švirkštą

- Išorinę užpildytų švirkštų dėžutę laikykite šaldytuve, nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje.
- Kai reikalinga (pvz., kai Jūs keliaujate), Hefiya gali būti laikomas kambario temperatūroje (iki 25 °C) daugiausia 42 dienas – užtikrinkite, kad jis būtų apsaugotas nuo šviesos. Kai išimtas iš šaldytuvo užpildytas švirkštas laikomas kambario temperatūroje, jis **privalo būti sunaudotas per 42 dienas arba turi būti išmestas**, net ir tuo atveju, jei jis vėliau buvo vėl įdėtas į šaldytuvą. Jūs turite užsirašyti datą, kada užpildytas švirkštas pirmą kartą buvo išimtas iš šaldytuvo, bei datą, kada švirkštas turi būti išmestas.
- Užpildytus švirkštus iki naudojimo laikykite gamintojo dėžutėje, kad jie būtų apsaugoti nuo šviesos.
- Nelaikykite užpildytų švirkštų itin karštoje ar šaltoje aplinkoje.
- Neužšaldykite užpildytų švirkštų.

Hefiya ir visus vaistus laikykite vaikams nepasiekiamoje vietoje.

Injekcijai atlikti reikalingos priemonės

Toliau nurodytas priemones padėkite ant švaraus ir plokščio paviršiaus.

Užpildytų švirkštų dėžutėje yra:

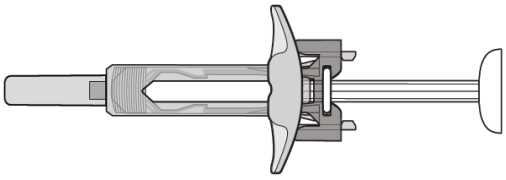
- Hefiya užpildytas (-i) švirkštas (-ai) (*žr. **A pav.***). Kiekviename užpildytame švirkšte yra 40 mg / 0,4 ml adalimumabo.

HEFIYA užpildytų švirkštų dėžutėje nėra (žr. *B pav.*):

- Alkoholiu suvilgyto tampono
- Vatos kamuolėlio arba marlės
- Aštrių atliekų talpyklos. Žr. „4. Panaudotų užpildytų švirkštų išmetimas“ šių naudojimo instrukcijų pabaigoje
- Lipnaus pleistro

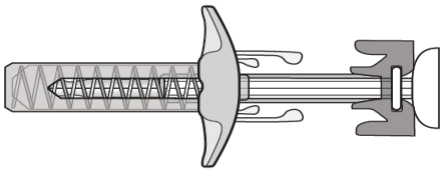
B pav. Į dėžutę **neįtrauktos** priemonės

Prieš injekciją



C pav. Adatos apsauginis gaubtas neaktyvintas – švirkštas paruoštas naudoti

- Šioje konfigūracijoje adatos apsauginis gaubtas **NEAKTYVINTAS.**
- Švirkštas paruoštas naudoti (žr. ***C pav.***).



D pav. Adatos apsauginis gaubtas aktyvintas – nenaudoti

- Šioje konfigūracijoje adatos apsauginis gaubtas **AKTYVINTAS.**
- **NENAUDOKITE** švirkšto (žr. ***D pav.***).

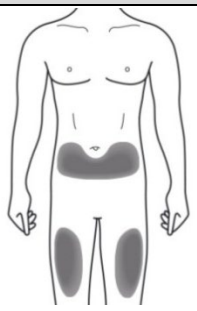
Švirkšto paruošimas

- Norėdami palengvinti nemalonius injekcijos pojūčius, išimkite užpildyto švirkšto dėžutę iš šaldytuvo ir palikite ją **neatidarytą** darbo vietoje maždaug 15–30 min., kad ji galėtų pasiekti kambario temperatūrą.
- Išimkite užpildytą švirkštą iš lizdinės plokštelės.
- Pažiūrėkite į langelį. Tirpalas turi būti bespalvis arba nežymiai gelsvas ir skaidrus arba nežymiai drumstas. Nenaudokite, jei matomos dalelės ir (arba) pakitusi spalva. Jei tirpalo išvaizda kelia abejonių, pasitarkite su vaistininku.
- **Nenaudokite** užpildyto švirkšto, jei jis pažeistas arba aktyvintas adatos apsauginis gaubtas. Užpildytą švirkštą ir jo pakuotę grąžinkite į vaistinę.
- Patikrinkite ant užpildyto švirkšto nurodytą tinkamumo laiką (EXP). Nenaudokite užpildyto švirkšto tinkamumo laikui pasibaigus.

Susisiekite su vaistininku, jei švirkštas neatitinka aukščiau nurodytų kriterijų.

1. Injekcijos vietos parinkimas

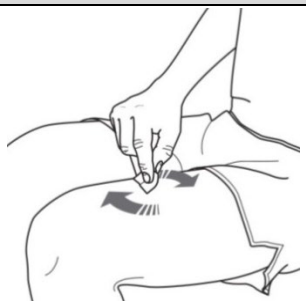
- Rekomenduojama injekcijos vieta yra priekinis šlaunų paviršius. Taip pat galima leisti į apatinę pilvo dalį, išskyrus 5 cm sritį aplink bambą (žr. ***E pav.***).
- Kiekvieną injekciją švirkškite į vis kitą vietą.
- **Neleiskite** ten, kur oda jautri, pamėlusi, paraudusi, pleiskanojanti ar sukietėjusi. Nešvirkškite į randus ar strijas. Jei sergate psoriaze, NELEISKITE tiesiogiai į psoriatines plokšteles.



E pav. Pasirinkite injekcijos vietą

2. Injekcijos vietos nuvalymas

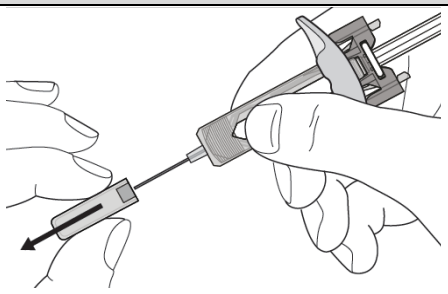
- Gerai nusiplaukite rankas muilu ir vandeniu.
- Sukamaisiais judesiais nuvalykite injekcijos vietą alkoholiu suvilgytu tamponu. Leiskite jai išdžiūti prieš injekciją (žr. ***F pav.***).
- **Nelieskite** nuvalytos srities prieš injekciją.



F pav. Nuvalykite injekcijos vietą

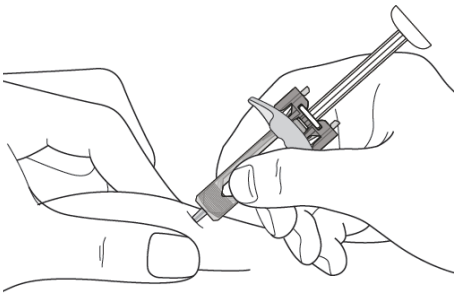
3. Injekcijos suleidimas

- Atsargiai nuimkite adatos dangtelį traukdami jį tiesiai nuo užpildyto švirkšto (žr. ***G pav.***).
- Išmeskite adatos dangtelį.
- Ties adatos galiuku gali pasirodyti lašelis skysčio. Tai normalu.



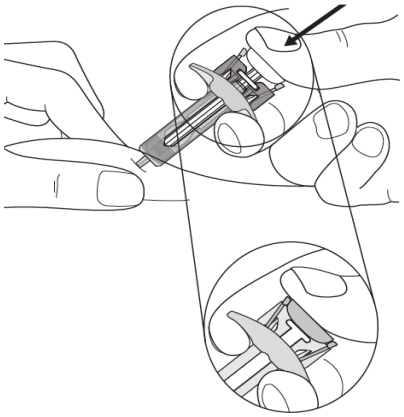
G pav. Nuimkite adatos dangtelį

- Švelniai suimkite odą ties injekcijos vieta (žr. ***H pav.***).
- Įstatykite adatą į odą kaip parodyta.
- Įstumkite visa adatą, kad užtikrintumėte viso vaisto suleidimą
  Panaudokite švirkštą per 5 minutes nuo tada, kai nuėmėte dangtelį



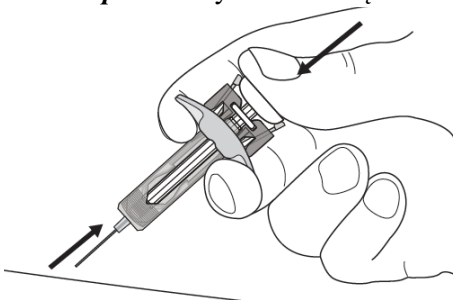
H pav. Įstatykite adatą

- Laikykite užpildytą švirkštą, kaip parodyta (žr. ***I pav.***).
- Lėtai spauskite stūmoklį iki galo, kol visa jo galvutė bus tarp adatos apsauginio dangtelio sparnelių.
- Stūmoklį laikydami visiškai nuspaustą palaikykite švirkštą vietoje 5 sekundes.



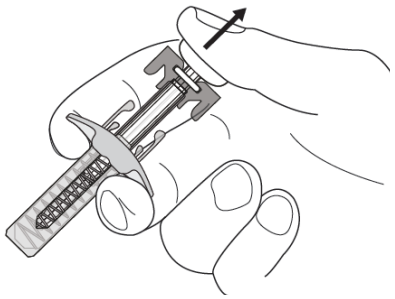
I pav. Laikykite švirkštą

- **Stūmoklį laikydami visiškai nuspaudę** atsargiai ištraukite adatą tiesiu judesiu iš injekcijos vietos ir paleiskite savo odą (žr. ***J pav.)***.



J pav. Ištraukite adatą tiesiu judesiu

- Lėtai atleiskite stūmoklį ir leiskite adatos apsauginiam gaubtui uždengti atvirą adatą (žr. ***K pav.***).
- Injekcijos vietoje gali būti šiek tiek kraujo. Injekcijos vietą 10 sekundžių galite prispausti vatos kamuolėliu arba marle. Injekcijos vietos netrinkite. Jei reikia, injekcijos vietą galite uždengti nedideliu pleistru.



K pav. Lėtai atleiskite stūmoklį

4.	**Panaudotų švirkštų išmetimas**
• Panaudotą švirkštą išmeskite į aštrių atliekų talpyklą (uždaromą, nepraduriamą talpyklą, žr. *L pav.*). Dėl Jūsų ir kitų asmenų saugumo ir sveikatos, adatų ir panaudotų švirkštų niekada negalima naudoti pakartotinai. • Neišmeskite jokių vaistų į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite gydytojo arba vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką. Visi nepanaudoti gaminiai ir atliekos turi būti išmetami pagal vietos reikalavimus.	 ***L pav.*** Išmeskite panaudotą švirkštą

Jei turite klausimų, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, kurie žino apie Hefiya.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Hefiya 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
adalimumabas (*adalimumabum*)
40 mg/0,4 ml

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti šį vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Gydytojas Jums įteiks **Paciento Priminimo Kortelę**, kurioje yra svarbios informacijos apie saugumo priemones. Apie tai reikia žinoti prieš pradedant gydytis Hefiya ir gydantis šiuo vaistu. Šią **Paciento Priminimo Kortelę** turėkite su savimi, kol esate gydomi Hefiya ir 4 mėnesius po paskutinės Hefiya injekcijos Jums (arba Jūsų vaikui).
- 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), pasakykite gydytojui arba vaistininkui (Žr. 4 skyrių).

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Hefiya ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Hefiya
3. Kaip vartoti Hefiya
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Hefiya
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Naudojimo instrukcijos

1. Kas yra Hefiya ir kam jis vartojamas

Hefiya veiklioji medžiaga yra adalimumabas. Tai vaistas, veikiantis organizmo imuninę (apsaugos) sistemą.

Hefiya skirtas uždegiminėms ligoms gydyti, tokioms, kaip:
- reumatoidinis artritas;
- jaunatvinis idiopatinis poliartritas;
- su entezitu susijęs artritas;
- ankilozuojantis spondilitas;
- ašinis spondiloartritas be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių;
- psoriazinis artritas;
- plokštelinė psoriazė;
- supūliavęs hidradenitas;
- Krono liga;
- opinis kolitas;
- neinfekcinis uveitas.

Hefiya veiklioji medžiaga yra adalimumabas, monokloninis antikūnas. Monokloniniai antikūnai – tai baltymai, kurie rišasi su specifinėmis organizmo medžiagomis.

Adalimumabo taikinys – baltymas, vadinamas naviko nekrozės faktoriumi (TNFα), kurio padaugėja, kai sergama aukščiau išvardytomis uždegiminėmis ligomis. Prisijungdamas prie TNFα Hefiya blokuoja jo veikimą ir mažina uždegiminį šių ligų procesą.

Reumatoidinis artritas

Reumatoidinis artritas – tai uždegiminė sąnarių liga.

Hefiya vartojamas suaugusiųjų reumatoidinio artrito gydymui.
Jeigu Jums yra vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus reumatoidinis artritas, pirmiausia Jums gali paskirti kitus ligą modifikuojančius vaistus, pvz., metotreksatą. Jeigu šių vaistų poveikis yra nepakankamas, reumatoidiniam artritui gydyti paskirs Hefiya.

Hefiya taip pat gali būti vartojamas, gydant sunkios formos, aktyvų ir progresuojantį reumatoidinį artritą, kuris iki tol nebuvo gydomas metotreksatu.

Hefiya gali sulėtinti ligos sukeltą sąnarių kremzlės ir kaulo struktūrinį pakenkimą ir pagerinti fizinę funkciją.
Paprastai Hefiya yra vartojamas su metotreksatu. Jeigu gydytojas nuspręs, kad metotreksato nereikia, Hefiya galima vartoti vieną.

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas yra sąnarių uždegiminė liga, kuri paprastai prasideda vaikystėje.

Hefiya vartojamas vaikų ir paauglių nuo 2 metų iki 17 metų jaunatvinio idiopatinio poliartrito gydymui. Pirmiausia pacientams galėjo būti skiriama kitų ligos eigą keičiančių vaistų, tokių kaip metotreksatas. Jeigu šių vaistų poveikis yra nepakankamas, pacientams bus paskirtas Hefiya.

Su entezitu susijęs artritas

Su entezitu susijęs artritas yra uždegiminė sąnarių ir vietų, kur sausgyslės tvirtinasi prie kaulo, liga.
Hefiya vartojamas su entezitu susijusiam artritui gydyti pacientams nuo 6 metų amžiaus.
Pacientams iš pradžių gali būti skiriama kitų ligos eigą keičiančių vaistų, tokių kaip metotreksatas.
Jei nebuvo tinkamo atsako į šiuos vaistus, pacientams bus paskirtas Hefiya.

Ankilozuojantis spondilitas ir ašinis spondiloartritas be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių

Ankilozuojantis spondilitas ir ašinis spondiloartritas be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių – tai stuburo uždegiminė liga.

Hefiya vartojamas šių suaugusiųjų ligų gydymui. Jeigu sergate ankilozuojančiu spondilitu ar ašiniu spondiloartritu be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių, Jums pirmiausia paskirs kitų vaistų. Jeigu šių vaistų poveikis yra nepakankamas, ligos požymiams ir simptomams sumažinti Jums paskirs Hefiya.

Plokštelinė psoriazė suaugusiesiems ir vaikams

Plokštelinė psoriazė yra uždegiminė odos liga, kurios metu ant odos atsiranda raudoni sluoksniuoti su plutele ir padengti sidabriniais žvynais plotai. Plokštelinė psoriazė gali paveikti ir nagus, dėl to jie ima trupėti, sustorėja ir atstoja nuo nago guolio, o tai gali būti skausminga. Manoma, kad psoriazę sukelia imuninės sistemos sutrikimas, dėl kurio padidėja odos ląstelių gamyba.

Hefiya vartojamas suaugusiųjų vidutinio sunkumo ir sunkiai psoriazei gydyti. Hefiya skiriamas gydyti sunkią plokštelinę psoriazę vaikams ir paaugliams nuo 4 iki 17 metų amžiaus, kuriems ant odos tepami vaistai ir gydymas UV spinduliais buvo neveiksmingi ar kuriems šie gydymo metodai netinka.

Psoriazinis artritas

Psoriazinis artritas yra su psoriaze susijusi sąnarių uždegiminė liga.

Hefiya vartojamas suaugusiųjų psoriazinio artrito gydymui. Nustatyta, kad Hefiya lėtina ligos sukelto sąnario kremzlės bei kaulo pažeidimo progresavimą ir gerina fizinę funkciją.

Supūliavęs hidradenitas suaugusiesiems ir paaugliams

Supūliavęs hidradenitas (*Hidradenitis suppurativa)* yra lėtinė ir dažnai skausminga uždegiminė odos liga. Jos simptomai apima skausmingus mazgelius (gumbus) ir abscesus (votis), iš kurių gali išsiskirti pūliai. Dažniausiai paveikiamos tam tikros odos vietos, pvz., oda po krūtimis, pažastys, vidinė šlaunų pusė, kirkšnys ir sėdmenys. Pažeistose vietose gali likti randų.

Hefiya vartojamas gydyti
- vidutinio sunkumo ir sunkų supūliavusį hidradenitą suaugusiems pacientams ir
- vidutinio sunkumo ir sunkų supūliavusį hidradenitą 12−17 metų amžiaus paaugliams.

Hefiya gali sumažinti esančių mazgelių ir abscesų skaičių, o taip pat dažnai su liga susijusį skausmą. Jums pirmiausia gali paskirti kitų vaistų. Jeigu šių vaistų poveikis yra nepakankamas, Jums paskirs Hefiya.

Krono liga suaugusiesiems ir vaikams

Krono liga yra uždegiminė žarnyno liga.

Hefiya vartojamas gydyti
- vidutinio sunkumo ir sunkią Krono ligą suaugusiems pacientams ir
- vidutinio sunkumo ir sunkią Krono ligą vaikams ir paaugliams nuo 6 iki 17 metų amžiaus.

Jeigu sergate Krono liga, pirmiausia Jus gydys kitais vaistais. Jei tie vaistai nesukels pakankamo atsako, Krono ligos požymiams ir simptomams palengvinti Jums paskirs Hefiya.

Opinis kolitas suaugusiesiems ir vaikams

Opinis kolitas yra uždegiminė storosios žarnos liga.

Hefiya vartojamas gydyti
- vidutinio sunkumo ir sunkų suaugusiųjų opinį kolitą ir
- vidutinio sunkumo ir sunkų opinį kolitą vaikams ir paaugliams nuo 6 iki 17 metų amžiaus.

Jeigu sergate opiniu kolitu, Jums pirmiausia gali būti skiriami kiti vaistai. Jeigu šių vaistų poveikis yra nepakankamas, Jums bus skiriamas Hefiya tam, kad sumažintų Jūsų opinio kolito požymius ir simptomus.

Neinfekcinis uveitas suaugusiesiems ir vaikams

Neinfekcinis uveitas yra uždegiminė liga, paveikianti tam tikras akies dalis. Dėl uždegimo pablogėja regėjimas ir (arba) akyse atsiranda drumsčių (juodų taškų arba smulkių linijų, kurios juda regėjimo lauke). Hefiya mažina šį uždegimą.

Hefiya skiriamas:
- suaugusiems pacientams, sergantiems neinfekciniu uveitu su uždegimu, paveikiančiu užpakalinę akies dalį, gydyti;
- vyresniems kaip 2 metų vaikams, sergantiems lėtiniu neinfekciniu uveitu su uždegimu, paveikiančiu priekinę akies dalį.

Jums pirmiausia bus skiriami kiti vaistai. Jeigu nebus pakankamo atsako į paskirtus vaistus, Jums bus skiriamas Hefiya.

2. Kas žinotina prieš vartojant Hefiya

Hefiya vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija adalimumabui ar bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);

- jeigu Jums yra sunki infekcija, įskaitant ir tuberkuliozę, sepsį (kraujo užkrėtimą) ir kitas oportunistines infekcijas (neįprastos infekcijos, susijusios su silpna imunine sistema). Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu yra infekcijos simptomų, pvz., karščiavimas, žaizdos, nuovargis, dantų problemos (žr. „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“);

- jeigu yra vidutinio sunkumo ar sunkus širdies nepakankamumas. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu Jums buvo arba yra sunki širdies liga (žr. „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės:

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Hefiya.

Alerginė reakcija

- Jeigu yra alerginių reakcijų, pvz., spaudimas krūtinėje, švokštimas, svaigimas, tinimas ar išbėrimas – daugiau Hefiya neleiskite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes retais atvejais šios reakcijos gali būti pavojingos gyvybei.

Infekcijos

- Jeigu Jums yra infekcija, taip pat ilgalaikė ar lokalizuota (pvz., kojos opa) – prieš pradėdami vartoti Hefiya, pasitarkite su gydytoju. Jeigu kuo nors abejojate, kreipkitės į gydytoją.

- Vartodami Hefiya, galite daug greičiau įgyti infekciją. Ši rizika gali padidėti, jeigu Jūsų plaučių funkcija yra pablogėjusi. Tai gali būti sunkios infekcijos, tokios kaip tuberkuliozė, virusinės, grybelinės, parazitinės ir bakterinės ar kitos neįprastų infekcinių organizmų sukeltos infekcijos, ir sepsis (kraujo užkrėtimas).

- Retais atvejais šios infekcijos gali būti pavojingos gyvybei. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu atsirado tokių simptomų, kaip karščiavimas, žaizdos, nuovargis ar dantų problemos. Gydytojas gali rekomenduoti laikinai nutraukti Hefiya vartojimą.

Tuberkuliozė (TB)

- Kadangi yra gauta pranešimų apie tuberkuliozės atvejus pacientams, kurie gydėsi adalimumabu, todėl gydytojas, prieš paskirdamas Hefiya, Jus ištirs dėl tuberkuliozės požymių ir simptomų. Tai apims išsamų medicininį įvertinimą, taip pat ir Jūsų medicininę anamnezę, įskaitant patikros tyrimų (pvz., rentgenologinio krūtinės ląstos ištyrimo ir tuberkulino testo) paskyrimą. Apie šių tyrimų atlikimą ir rezultatus turi būti pažymėta **Paciento Priminimo Kortelėje**. Labai svarbu pasakyti gydytojui, jeigu sirgote tuberkulioze ar artimai bendravote su sergančiuoju tuberkulioze. Gydymo metu gali atsirasti tuberkuliozė, net jei Jūs gavote prevencinį gydymą dėl tuberkuliozės. Jeigu tuberkuliozės simptomų (nuolatinis kosulys, mažėjantis kūno svoris, energijos stygius, nedidelis karščiavimas) ar bet kokios kitos infekcijos simptomų atsiranda gydantis arba po gydymo, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Kelionės / pasikartojančios infekcijos

- Pasakykite gydytojui, jei gyvenote ar keliavote į regionus, kur grybelinės infekcijos, tokios kaip histoplazmozė, kokcidioidomikozė ar blastomikozė yra labai dažnos.

- Pasakykite gydytojui, jeigu buvo pasikartojanti infekcija ar būklės, didinančios infekcijų riziką.

Hepatito B virusas

- Pasakykite gydytojui, jei esate hepatito B viruso (HBV) nešiotojas, jei sergate aktyvia HBV infekcija ar jeigu manote, kad Jums yra rizika užsikrėsti HBV. Gydytojas patikrins Jus dėl HBV. Adalimumabo vartojimas gali iššaukti HBV infekcijos pakartotinį suaktyvėjimą asmenims, kurie yra šio viruso nešiotojai. Kai kuriais retai pasitaikančiais atvejais, ypač tuomet, kai vartojate kitų vaistų, slopinančiu imuninę sistemą, HBV infekcijos pakartotinis suaktyvėjimas gali būti pavojingas gyvybei.

Amžius virš 65 metų

- Jeigu esate vyresnis nei 65 metų amžiaus, vartodamas Hefiya, galite būti imlesnis infekcijoms. Kol esate gydomas Hefiya, Jūs ir Jūsų gydytojas turėtumėte atkreipti ypatingą dėmesį į infekcijos požymius. Jeigu Jums atsirado infekcijų simptomų, tokių kaip karščiavimas, žaizdos, nuovargio jausmas ar dantų problemos, yra svarbu pasakyti gydytojui.

Operacijos ar odontologinės procedūros

- Jeigu planuojate operuotis ar gydytis dantis, prašome įspėti Jūsų gydytoją, kad Jūs vartojate Hefiya. Gydytojas gali rekomenduoti laikinai nutraukti Hefiya **vartojimą.**

Demielinizuojančios ligos

- Jeigu sergate ar Jums išsivysto demielinizuojanti liga (liga, kuri pažeidžia nervų dangalus, pvz., išsėtinė sklerozė) gydytojas nuspręs, ar Jums skirti Hefiya ir ar tęsti gydymą Hefiya. Nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jei Jums pasireiškia tokie simptomai, kaip regėjimo pokyčiai, rankų ir kojų silpnumas ar sustingimas, ar dilgčiojimas bet kurioje kūno vietoje.

Skiepai

- Vartojant Hefiya, negalima skiepytis tam tikromis vakcinomis, kurių sudėtyje yra gyvų, tačiau susilpnintų ligas sukeliančių bakterijų ar virusų formų, nes jos gali sukelti infekcijas. Prieš skiepydamiesi bet kuria vakcina, pasitarkite su gydytoju. Jei yra galimybė, vaikus rekomenduojama paskiepyti visais skiepais pagal galiojantį skiepų kalendorių prieš pradedant gydyti Hefiya. Jei Jūs vartojote Hefiya nėštumo metu, Jūsų kūdikiui bus didesnis infekcijos pavojus maždaug penkis mėnesius nuo paskutinės dozės, kurią gavote nėštumo metu. Svarbu, kad pasakytumėte savo kūdikio gydytojams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad Jūs vartojote Hefiya nėštumo metu, kad jie galėtų nuspręsti, kada skiepyti Jūsų kūdikį.

Širdies nepakankamumas

- Svarbu pasakyti gydytojui, jei sirgote ar sergate sunkia širdies liga. Jeigu Jums yra nesunkus širdies nepakankamumas ir Jūs gydotės Hefiya, gydytojas atidžiai Jus stebės dėl širdies nepakankamumo. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu sirgote ar sergate sunkia širdies liga. Jeigu Jums naujai išsivystė ar paūmėjo esamas širdies nepakankamumas (pvz., prasidėjo dusulys ar patino kojos), nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Karščiavimas, mėlynės, kraujavimas, išblyškusi išvaizda

- Kai kuriems pacientams organizmas gamina nepakankamai kraujo ląstelių, kurios padeda kovoti su infekcijomis arba padeda stabdyti kraujavimą. Jei jums atsirado karščiavimas, kuris **lengvai nepraeina, jei per greitai atsiranda mėlynių ar prasideda kraujavimas, ar jeigu atrodote labai išblyškęs, nedelsdami susisiekite su gydytoju. Gali būti, kad gydytojas nutars nutraukti gydymą.**

Vėžys

- Labai retais atvejais yra buvę tam tikrų vėžio rūšių vaikams ir suaugusiems pacientams, vartojantiems adalimumabą ar kitus TNFα blokuojančius vaistus. Žmonėms, sergantiems sunkesne reumatoidinio artrito forma ilgesnį laiką, gali būti didesnė už vidutinę rizika susirgti limfoma ir leukemija (vėžio formos, pažeidžiančios kraujo ląsteles ir kaulų čiulpus). Jei Jūs gydomas Hefiya, gali padidėti rizika susirgti limfoma, leukemija ar kitu vėžiu. Retais atvejais, adalimumabą vartojantiems pacientams pasireiškė specifiškas ir sunkus limfomos tipas. Kai kurie iš šių pacientų taip pat buvo gydomi vaistais azatioprinu ar 6- merkaptopurinu. Pasakykite savo gydytojui, jei kartu su Hefiya vartojate azatiopriną ar 6-merkaptopuriną.

- Buvo stebimi nemelanominio odos vėžio atvejai pacientams, vartojusiems adalimumabą. Jei gydymo metu arba po gydymo atsirastų naujų pažeistos odos plotų arba jei esami pažeidimai ar dariniai pasikeistų, pasakykite gydytojui.

- Kitokie nelimfominiai vėžiniai susirgimai pasitaikė pacientams, kurie sirgo tam tikra plaučių liga, vadinama lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), ir buvo gydomi kitu TNFα blokuojančiu vaistu. Jei sergate LOPL arba jei daug rūkote, turėtumėte paklausti gydytojo, ar gydymas TNFα blokuojančiais vaistais Jums tinka.

Autoimuninės ligos

- Retais atvejais gydymas Hefiya gali sukelti į vilkligę panašų sindromą. Susisiekite su savo gydytoju, jei pasireikštų nepraeinantis nepaaiškinamas bėrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas ar nuovargis.

Vaikams ir paaugliams

- Vakcinacija: prieš pradedant vartoti Hefiya vaikai, jeigu tai yra įmanoma, turi būti paskiepyti visomis reikiamomis vakcinomis.

Kiti vaistai ir Hefiya

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Hefiya galima vartoti kartu su metotreksatu ar tam tikrais ligą modifikuojančiais antireumatiniais preparatais (sulfasalazinu, hidroksichlorokvinu, leflunomidu ir injekciniais aukso preparatais), kortikosteroidais arba skausmą malšinančiais vaistais, įskaitant nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU).

Dėl padidėjusios sunkios infekcijos rizikos Hefiya negalima vartoti su vaistais, kuriuose yra veikliosios medžiagos anakinros ar abatacepto. Adalimumabo bei kitų TNF antagonistų derinys su anakinra arba abataceptu nerekomenduojamas dėl galimai padidėjusios infekcijos rizikos, įskaitant sunkias infekcijas ir kitas galimas farmakologines sąveikas. Jei kiltų klausimų, kreipkitės į gydytoją.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- Vartodama Hefiya ir mažiausiai 5 mėnesius po paskutiniosios šio vaisto dozės, turite vartoti adekvačias kontraceptines priemones nėštumui išvengti.
- Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju dėl šio vaisto vartojimo.
- Nėštumo metu Hefiya vartoti galima, tik jei reikia.
- Remiantis nėščių moterų tyrimu, lyginant nėštumo metu vartojusias adalimumabą moteris ir tas, kurios sirgo tokia pat liga ir adalimumabo nevartojo, didesnės apsigimimų rizikos nepastebėta.
- Hefiya galima vartoti žindymo laikotarpiu.
- Jeigu vartojote Hefiya nėštumo metu, Jūsų kūdikiui gali būti didesnis infekcijos pavojus.
- Svarbu, kad prieš skiepijant kūdikį pasakytumėte savo kūdikio gydytojams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad Jūs nėštumo metu vartojote Hefiya. Daugiau informacijos apie vakcinas žiūrėkite skyriuje „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Hefiya gali nežymiai paveikti gebėjimą vairuoti, važiuoti dviračiu ar valdyti mechanizmus. Pavartojus Hefiya gali atsirasti jausmas, kad sukasi kambarys (galvos svaigimas), ir regos sutrikimai.

Hefiya 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 Hefiya

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojamos Hefiya dozės kiekvienai patvirtintai indikacijai pateiktos toliau lentelėje. Jei Jums reikia kitokios dozės, gydytojas gali skirti kitokio stiprumo Hefiya.

Reumatoidinis artritas, psoriazinis artritas, ankilozuojantis spondilitas ar ašinis spondilioartritas be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių		
Amžius ar kūno masė	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Suaugusieji	Vieną 40 mg kas antrą savaitę.	Reumatoidinio artrito atveju vartojant Hefiya tęsiamas metotreksato vartojimas. Gydytojui nustačius, kad metotreksatas yra netinkamas, Hefiya galima vartoti atskirai. Jei sergate reumatoidiniu artritu ir metotreksato su Hefiya nevartojate, gydytojas gali nuspręsti skirti 40 mg Hefiya kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas		
Amžius ar kūno masė	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Vaikai, paaugliai ir suaugusieji nuo 2 metų amžiaus, sveriantys 30 kg ar daugiau	40 mg kas antrą savaitę.	Netaikoma.
Vaikai ir paaugliai nuo 2 metų amžiaus, sveriantys daugiau kaip 10 kg bet mažiau nei 30 kg	20 mg kas antrą savaitę.	Netaikoma.

Su entezitu susijęs artritas		
Amžius ar kūno masė	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Vaikai, paaugliai ir suaugusieji nuo 6 metų amžiaus, sveriantys 30 kg ar daugiau	40 mg kas antrą savaitę.	Netaikoma.
Vaikai ir paaugliai, nuo 6 metų amžiaus, sveriantys daugiau kaip 15 kg bet mažiau kaip 30 kg	20 mg kas antrą savaitę.	Netaikoma.

Plokštelinė psoriazė		
Amžius ar kūno masė	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Suaugusieji	Pirmoji 80 mg dozė (po 40 mg. du kartus per dieną). Vėliau įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.	Netaikoma.

Plokštelinė psoriazė vaikams		
Amžius ar kūno masė	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Vaikai ir paaugliai nuo 4 iki 17 metų amžiaus, sveriantys 30 kg ar daugiau	Pirmoji 40 mg dozė, po savaitės sekanti 40 mg dozė. Vėliau įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.	Netaikoma.
Vaikai ir paaugliai, nuo 4 iki 17 metų amžiaus, sveriantys daugiau kaip 15 kg bet mažiau kaip 30 kg	Pirmoji 20 mg dozė, po savaitės sekanti 20 mg dozė. Vėliau įprastinė dozė yra 20 mg kas antrą savaitę.	Netaikoma.

Pūlingas hidradenitas		
Amžius ar kūno masė	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Suaugusieji	Pirmoji 160 mg dozė (keturios 40 mg injekcijos per vieną dieną arba dvi 40 mg injekcijos per dieną dvi dienas iš eilės), po jų praėjus dviems savaitėms skiriama 80 mg dozė (dvi 40 mg injekcijos tą pačią dieną). Dar po dviejų savaičių gydymas tęsiamas 40 mg doze kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę, kaip nurodė gydytojas.	Rekomenduojama pažeistas vietas kiekvieną dieną valyti antiseptiku.
Paaugliai nuo 12 iki 17 metų amžiaus, sveriantys 30 kg ar daugiau	Pirmoji 80 mg dozė (dvi 40 mg injekcijos per vieną dieną), vėliau, po savaitės gydymas tęsiamas 40 mg doze kas antrą savaitę.	Jei šios dozės poveikis nepakankamas, gydytojas dozę gali padidinti iki 40 mg kartą per savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę. Rekomenduojama pažeistas vietas kiekvieną dieną valyti antiseptiku.

Krono liga		
Amžius ar kūno masė	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Suaugusieji	Pirmoji 80 mg dozė (dvi 40 mg injekcijos per vieną dieną), po kurios po 2 savaičių vartojama 40 mg kas antrą savaitę. Jei reikia greitesnio atsako, gydytojas gali paskirti pirmąją 160 mg dozę (keturias 40 mg injekcijas per vieną dieną arba dvi 40 mg injekcijas per dieną dvi dienas iš eilės), vėliau, po dviejų savaičių vartojant 80 mg (dvi 40 mg injekcijas per vieną dieną). Vėliau įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.	Jeigu šios dozės poveikis yra nepakankamas, vaiko gydytojas dozę gali padidinti iki 40 mg kas antrą savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Krono liga vaikams		
Amžius ar kūno masė	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Vaikai ir paaugliai nuo 6 iki 17 metų amžiaus, sveriantys kaip 40 kg ir daugiau	Pirmoji 80 mg dozė (dvi 40 mg injekcijos per vieną dieną), po kurios po 2 savaičių vartojama 40 mg kas antrą savaitę. Jei reikia greitesnio atsako, gydytojas gali paskirti pirmąją 160 mg dozę (keturias 40 mg injekcijas per vieną dieną arba dvi 40 mg injekcijas per dieną dvi dienas iš eilės), vėliau, po dviejų savaičių vartojant 80 mg (dvi 40 mg injekcijas per vieną dieną). Vėliau įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.	Jeigu šios dozės poveikis yra nepakankamas, vaiko gydytojas dozę gali padidinti iki 40 mg kas antrą savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.
Vaikai ir paaugliai nuo 6 iki 17 metų amžiaus, sveriantys mažiau kaip 40 kg	Pirmoji 40 mg dozė, po kurios praėjus dviem savaitėms vartojama 20 mg kas antrą savaitę. Jei reikia greitesnio atsako, gydytojas gali paskirti pirmąją 80 mg (dvi 40 mg injekcijas per dieną), po dviejų savaičių 40 mg dozę. Vėliau įprastinė dozė yra 20 mg kas antrą savaitę.	Jeigu šios dozės poveikis yra nepakankamas, vaiko gydytojas gali padidinti dozės vartojimo dažnį iki 20 mg kartą per savaitę.

Opinis kolitas		
Amžius ar kūno masė	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Suaugusieji	Pirmoji dozė yra 160 mg (keturios 40 mg injekcijos per vieną dieną dvi dienas iš eilės), toliau po dviejų savaičių gydymas tęsiamas skiriant 80 mg dozę (dvi 40 mg injekcija per vieną dieną). Vėliau įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.	Jeigu šios dozės poveikis yra nepakankamas, gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kartą per savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Opinis kolitas vaikams		
Amžius ar kūno masė	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Vaikai ir paaugliai nuo 6 metų amžiaus, sveriantys 40 kg ir daugiau	Pradinė dozė yra 160 mg (keturios 40 mg injekcijos per vieną parą arba dvi 40 mg injekcijos per parą dvi paras iš eilės), vėliau skiriant 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per parą) po dviejų savaičių. Vėliau įprastinė 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.
Vaikai ir paaugliai nuo 6 metų amžiaus, sveriantys mažiau kaip 40 kg	Pradinė dozė yra 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą), po dviejų savaičių 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.

Neinfekcinis uveitas		
Amžius ar kūno masė	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Suaugusieji	Pirmoji dozė 80 mg (po 40 mg du kartus per dieną), paskui 40 mg kas antrą savaitę, pradedant praėjus vienai savaitei po pirmosios dozės.	Sergant neinfekciniu uveitu kartu su Hefiya galima tęsti kortikosteroidų ar kitų imuninę sistemą veikiančių vaistų vartojimą. Hefiya taip pat galima vartoti atskirai. Hefiya injekcijas turite tęsti tiek, kiek nurodė gydytojas.
Vaikai ir paaugliai nuo 2 metų amžiaus, sveriantys daugiau kaip 30 kg	40 mg kas antrą savaitę.	Gydytojas gali paskirti pirmąją 80 mg dozę, kuri gali būti sušvirkšta savaitę iki įprastinės 40 mg dozės kas antrą savaitę vartojimo pradžios. Hefiya rekomenduojamas vartoti kartu su metotreksatu.
Vaikai ir paaugliai nuo 2 metų amžiaus, sveriantys mažiau kaip 30 kg	20 mg kas antrą savaitę.	Gydytojas gali paskirti pirmąją 40 mg dozę, kuri gali būti sušvirkšta savaitę iki įprastinės 20 mg dozės kas antrą savaitę vartojimo pradžios. Hefiya rekomenduojamas vartoti kartu su metotreksatu.

Vartojimo metodas ir būdas

Hefiya vartojamas leidžiant po oda (poodinė injekcija).

Išsamios Hefiya leidimo instrukcijos pateikiamos 7 skyriuje „Naudojimo instrukcijos“.

Ką daryti pavartojus per didelę Hefiya dozę?

Jei atsitiktinai Hefiya leidote dažniau negu reikia, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar vaistininką ir paaiškinkite, kad pavartojote daugiau vaisto nei reikia. Visada su savimi pasiimkite išorinę dėžutę, net jei ji tuščia.

Pamiršus pavartoti Hefiya

Jei pamiršote suleisti vaistą, kitą Hefiya dozę leiskite iš karto prisiminę. Kitą dozę leiskite tą dieną, kuri nustatyta pagal pradinį dozavimo režimą, neatsižvelgdami į tai, kad buvote pamiršę dozę.

Nustojus vartoti Hefiya
Jeigu nusprendėte nutraukti Hefiya vartojimą, aptarkite tai su savo gydytoju. Nutraukus gydymą gali vėl pasireikšti Jūsų 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. Dauguma šių reiškinių yra nesunkūs ar vidutinio sunkumo. Tačiau kai kurie jų gali būti sunkūs ir juos reikia gydyti. Šalutinis poveikis gali atsirasti mažiausiai iki 4 mėnesių ar daugiau po paskutinės Hefiya injekcijos.

Nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos, jeigu pastebėjote bet kurį iš toliau nurodytų alerginės reakcijos arba širdies nepakankamumo požymių

- sunkų išbėrimą, dilgėlinę;
- patinusį veidą, plaštakas ar kojas;
- pasunkėjusį kvėpavimą, rijimą;
- dusulį, pasireiškiantį fizinio aktyvumo metu arba gulint, arba kojų patinimą.

Kuo greičiau pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote šių reiškinių

- infekcijos požymių ir simptomų, pvz., karščiavimą, negalavimą, žaizdas, dantų problemas, deginimą šlapinantis, silpnumo ar nuovargio pojūtį, kosulį;
- nervų pažeidimo simptomų, pvz., dilgčiojimą, tirpimą; dvejinimąsi akyse, rankų ar kojų silpnumą;
- odos vėžio požymių, pvz., guzelį ar atvirą žaizdą, kuri neužgyja;
- požymių ir simptomų, leidžiančių manyti apie kraujo ligas: užsitęsusį karščiavimą, mėlynių atsiradimą, kraujavimą, blyškumą.

Žemiau išvardyti šalutiniai poveikiai, pastebėti vartojant adalimumabą.

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- injekcijos vietos reakcijos (įskaitant skausmą, tinimą, paraudimą ar niežulį);
- kvėpavimo takų infekcijos (įskaitant peršalimą, slogą, sinusų uždegimą, pneumoniją);
- galvos skausmas;
- pilvo skausmas;
- pykinimas ir vėmimas;
- išbėrimas;
- raumenų 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 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;
- jutimų sutrikimai, tokie kaip dilgčiojimas, diegimas ar tirpimas;
- migrena;
- nervinių šaknelių užspaudimo simptomai (įskaitant nugaros apatinės dalies skausmą ir kojų skausmą);
- regėjimo sutrikimai;
- akių uždegimas;
- akių vokų uždegimas ir akių tinimas;
- galvos svaigimas (jausmas, kad sukasi kambarys;
- stipraus širdies plakimo jutimas;
- aukštas kraujo spaudimas;
- karščio pylimas;
- hematoma (kietas patinimas su sukrešėjusiu krauju);
- kosulys;
- astma;
- dusulys;
- kraujavimas iš virškinimo trakto;
- dispepsija (nevirškinimas, pilvo pūtimas, rėmuo);
- gastroezofaginio refliukso liga;
- sausumo sindromas (įskaitant akių ir burnos sausumą);
- niežulys;
- niežtintis bėrimas;
- kraujosruvos;
- odos uždegimas (toks kaip egzema);
- kojų ir rankų nagų lūžinėjimas;
- padidėjęs prakaitavimas;
- plaukų slinkimas;
- psoriazė ar psoriazės paūmėjimas;
- raumenų spazmai;
- kraujas šlapime;
- inkstų problemos;
- krūtinės skausmas;
- edema (skysčio susikaupimas organizme ir jo sąlygotas paveiktų audinių tinimas);
- karščiavimas;
- trombocitų kiekio sumažėjimas, dėl ko padidėja kraujavimo ir mėlynių rizika;
- sutrikęs gijimas.

Nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- neįprastos infekcijos (įskaitant tuberkuliozę ir kitas infekcijas), kurios pasireiškia kai sumažėja atsparumas 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 (odos vėžio rūšis);
- imuninės sistemos sutrikimai, kurie gali pažeisti plaučius, odą ir limfmazgius (dažniausiai pasireiškiantys sarkoidoze vadinama būklė);
- vaskulitas (kraujagyslių uždegimas);
- tremoras (drebulys);
- neuropatija (nervų pažeidimas);
- insultas;
- klausos netekimas, zvimbimas ausyse;
- nereguliaraus širdies plakimo, lyg „dingtų“ smūgis, jutimas;
- širdies problemos, 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);
- skystis pleuroje (nenormalus skysčių kaupimasis pleuroje);
- kasos uždegimas, dėl kurio gali atsirasti stiprūs nugaros ir pilvo skausmai;
- sunkumas ryjant;
- veido edema (tinimas);
- tulžies pūslės uždegimas, tulžies akmenligė;
- kepenų suriebėjimas (riebalų susikaupimas kepenų ląstelėse);
- naktinis prakaitavimas;
- randai;
- nenormalus raumenų silpnumas;
- sisteminė raudonoji vilkligė (imuninės sistemos liga, 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 (tokie kaip optinio akies nervo uždegimas ir *Guillain-Barre* sindromas – tai būklė, kuri sąlygoja raumenų silpnumą, nenormalius jutimus, dilgčiojimą rankose ir viršutinėje kūno dalyje);
- širdies sustojimas;
- plaučių fibrozė (plaučių audinio surandėjimas);
- žarnyno perforacija (anga žarnyno sienelėje);
- hepatitas (kepenų uždegimas);
- hepatito B infekcijos reaktyvacija;
- autoimuninis hepatitas (savo organizmo imuninės sistemos sukeltas kepenų uždegimas);
- odos vaskulitas (odos kraujagyslių uždegimas);
- Stivenso-Džonsono *(Stevens-Johnson)* sindromas (gyvybei pavojinga reakcija, kuriai būdingi į

gripą panašūs simptomai ir pūslinis išbėrimas);
- veido edema (patinimas), susijęs su alergine reakcija;
- daugiaformė eritema (uždegiminis odos išbėrimas);
- į vilkligę panašus sindromas;
- angioneurozinė edema (vietinis odos patinimas);
- lichenoidinė odos reakcija (rausvai violetinis, niežtintis odos bėrimas).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- hepatospleninė T-ląstelių limfoma (retas kraujo vėžys, dažnai mirtina liga);
- 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 išbėrimu su kartu pasireiškiančiu raumenų silpnumu);
- padidėjęs kūno svoris (daugumos pacientų svorio padidėjimas buvo mažas).

Kai kurie šalutiniai poveikiai, stebėti vartojant adalimumabą, gali būti besimptomiai ir gali būti nustatyti tik atlikus kraujo tyrimus. Įskaitant šiuos:

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- mažas baltųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;
- mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;
- lipidų kiekio kraujyje padidėjimas;
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas.

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- didelis baltųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;
- mažas trombocitų kiekis kraujyje;
- padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje;
- nenormalus natrio kiekis kraujyje;
- mažas kalcio kiekis kraujyje;
- mažas fosfatų kiekis kraujyje;
- didelis gliukozės kiekis kraujyje;
- didelis laktatdehidrogenazės aktyvumas kraujyje;
- autoantikūnai randami kraujyje;
- mažas kalio kiekis kraujyje.

Nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- padidėjęs bilirubino kiekis (kepenų kraujo tyrimas).

Retas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių)

- mažas baltųjų, raudonųjų kraujo kūnelių ir trombocitų kiekis 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 Hefiya

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės / lizdinės plokštelės / dėžutės po „EXP:“ /„Tinka iki:“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 ºC – 8 ºC). Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštiklį laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Kitos galimos laikymo sąlygos:

Kai yra reikalinga (pvz., kai Jūs keliaujate), Hefiya gali būti laikomas kambario temperatūroje (iki 25 °C) daugiausia 42 dienas – užtikrinkite, kad jis būtų apsaugotas nuo šviesos. Kai išimtas iš šaldytuvo užpildytas švirkštiklis laikomas kambario temperatūroje, jis **privalo būti sunaudotas per 42 dienas arba turi būti išmestas**, net ir tuo atveju, jei jis vėliau buvo vėl įdėtas į šaldytuvą. Jūs turite užsirašyti datą, kada užpildytas švirkštiklis pirmą kartą buvo išimtas iš šaldytuvo, bei datą, kada švirkštiklis turi būti išmestas.

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

Hefiya sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra adalimumabas. Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 40 mg adalimumabo 0,4 ml tirpalo.
- Pagalbinės medžiagos yra adipo rūgštis, manitolis (E 421), polisorbatas 80 (E 433), vandenilio chlorido rūgštis (E 507), natrio hidroksidas (E 524) ir injekcinis vanduo (žr. 2 skyrių „Hefiya sudėtyje yra natrio“).

Hefiya užpildyto švirkštiklio išvaizda ir jo pakuotės turinys

Hefiya 40 mg injekcinis tirpalas (injekcija) užpildytame švirkštiklyje tiekiamas kaip 0,4 ml skaidraus arba nežymiai drumsto, bespalvio arba nežymiai gelsvo tirpalo.

Hefiya tiekiamas vienkartiniame užpildytame švirkšte, kuris sumontuotas trikampio formos švirkštiklyje su permatomu langeliu ir etikete. Švirkštiklio viduje esantis švirkštas (0,4 ml tirpalo) yra pagamintas iš I tipo stiklo su nerūdijančiojo plieno 29 dydžio adata ir vidiniu guminiu adatos dangteliu (iš termoplastinio elastomero).

Dėžutėse yra 1, 2 arba 4 Hefiya užpildyti švirkštikliai.
Sudėtinės pakuotės dėžutėse yra 6 (3 pakuotės po 2) Hefiya užpildyti švirkštikliai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Hefiya gali būti tiekiamas užpildytame švirkšte ir užpildytame švirkštiklyje.

Registruotojas

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

Gamintojas

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Austrija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austrija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark/Norge/Ísland/Sverige
Sandoz A/S
Tlf./Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Deutschland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España
Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France
Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország
Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 99644126

Nederland
Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska
Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România
Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Hrvatska
Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia
Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Slovenija
Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

United Kingdom (Northern Ireland)
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

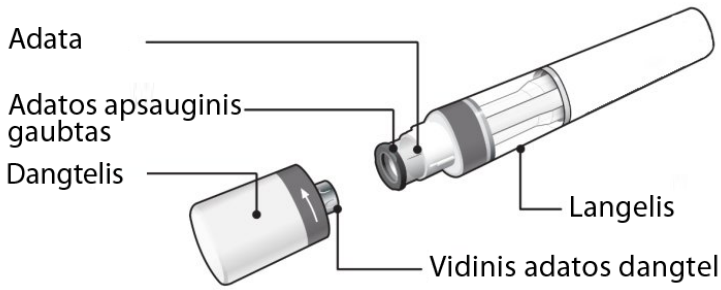
Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu/.

7. Naudojimo instrukcijos

Svarbu laikytis toliau nurodytų instrukcijų siekiant išvengti galimos infekcijos ir užtikrinti tinkamą Hefiya naudojimą.

Atidžiai perskaitykite ir įsisavinkite šias naudojimo instrukcijas bei nuosekliai jų laikykitės prieš leisdami Hefiya. Sveikatos priežiūros specialistas parodys, kaip tinkamai paruošti ir pirmą kartą suleisti Hefiya naudojant Hefiya vienadozį užpildytą švirkštiklį. Jei turite klausimų, pasitarkite su savo sveikatos priežiūros specialistu.

Vienkartinis Hefiya užpildytas švirkštiklis



A pav. Hefiya švirkštiklio dalys

A pav. švirkštiklis parodytas nuėmus dangtelį. **Nenuimkite dangtelio**, kol nesate pasiruošę atlikti injekciją.

Svarbu laikytis toliau pateiktų nurodymų

- **nenaudokite** švirkštiklio, jei pažeistas išorinės dėžutės sandariklis arba švirkštiklio sandarumas;
- laikykite švirkštiklį sandarioje išorinėje dėžutėje, kol būsite pasirengę jį naudoti;
- **niekada nepalikite** švirkštiklio be priežiūros, kai kiti asmenys gali juo naudotis;
- **nenaudokite** švirkštiklio, jei jį numetėte, jei jis atrodo pažeistas arba buvo numestas nuėmus dangtelį;
- išimkite Hefiya iš šaldytuvo 15–30 min. prieš **injekciją**, tai palengvins galimus nemalonius pojūčius;
- panaudotą švirkštiklį iš karto išmeskite. **Nenaudokite švirkštiklio pakartotinai.** Žr. **„8. Panaudotų švirkštiklių išmetimas“** šių naudojimo instrukcijų pabaigoje.

Kaip laikyti švirkštiklį

- Švirkštiklio dėžutę laikykite šaldytuve, nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje.
- Kai reikalinga, pvz., kai Jūs keliaujate, Hefiya gali būti laikomas kambario temperatūroje (iki 25 °C) daugiausia 42 dienas. Užtikrinkite, kad jis būtų apsaugotas nuo šviesos. Kai išimtas iš šaldytuvo užpildytas švirkštiklis laikomas kambario temperatūroje, jis **privalo būti sunaudotas per 42 dienas arba turi būti išmestas**, net ir tuo atveju, jei jis vėliau buvo vėl įdėtas į šaldytuvą. Jūs turite užsirašyti datą, kada užpildytas švirkštiklis pirmą kartą buvo išimtas iš šaldytuvo, bei datą, kada švirkštiklis turi būti išmestas.
- Švirkštiklį iki naudojimo laikykite gamintojo dėžutėje, kad jis būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Nelaikykite švirkštiklio itin karštoje ar šaltoje aplinkoje.
- Neužšaldykite švirkštiklio.

Hefiya ir visus vaistus laikykite vaikams nepasiekiamoje vietoje.

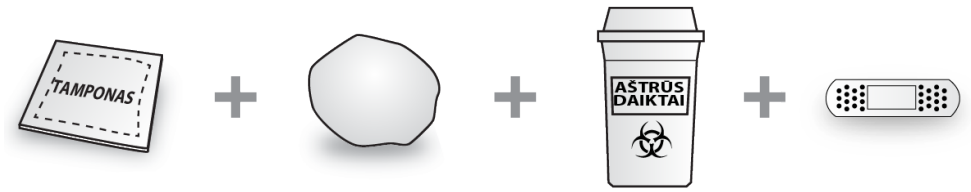
Injekcijai atlikti reikalingos priemonės

Toliau nurodytas priemones padėkite ant švaraus ir plokščio paviršiaus.
Dėžutėje yra:

- Hefiya užpildytas (-i) švirkštiklis (-iai) (žr. ***A pav.***). Kiekviename švirkštiklyje yra 40 mg / 0,4 ml adalimumabo.

Švirkštiklių dėžutėje nėra (žr. ***B pav.***):

- Alkoholiu suvilgyto tampono
- Vatos kamuolėlio arba marlės
- Aštrių atliekų talpyklos. Žr. **„8. Panaudotų švirkštiklių išmetimas“** šių naudojimo instrukcijų pabaigoje
- Lipnaus pleistro



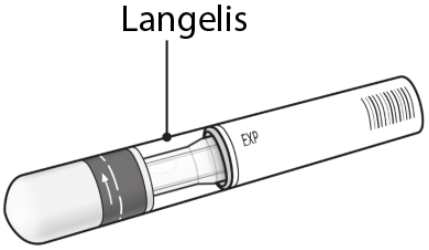
B pav. Į dėžutę neįtrauktos priemonės

Prieš injekciją

Švirkštiklio paruošimas

- Norėdami palengvinti nemalonius injekcijos pojūčius išimkite švirkštiklį iš šaldytuvo maždaug 15–30 min. prieš Hefiya injekciją, kad jis pasiektų kambario temperatūrą.
- Pažiūrėkite į langelį. Tirpalas turi būti bespalvis arba nežymiai gelsvas ir skaidrus arba nežymiai drumstas. **Nenaudokite,** jei matomos dalelės ir (arba) pakitusi spalva. Galite matyti mažų oro burbuliukų, tai normalu. Jei tirpalo išvaizda kelia abejonių, pasitarkite su vaistininku.
- Patikrinkite ant švirkštiklio nurodytą tinkamumo laiką (EXP) (žr. ***C pav.***). Nenaudokite švirkštiklio tinkamumo laikui pasibaigus.
- Nenaudokite jei pažeistas saugos sandariklis

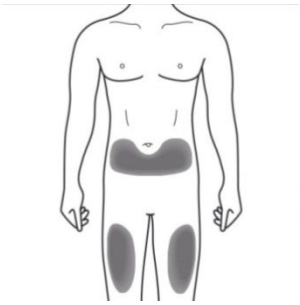
Susisiekite su vaistininku, jei švirkštiklis neatitinka aukščiau nurodytų kriterijų.



C pav. Saugos patikros prieš injekciją

1. Injekcijos vietos parinkimas

- Rekomenduojama injekcijos vieta yra priekinis šlaunų paviršius. Taip pat galima leisti į apatinę pilvo dalį, išskyrus 5 cm sritį aplink bambą (žr. ***D pav.***).
- Kiekvieną injekciją švirkškite į vis kitą vietą.
  Neleiskite ten, kur oda jautri, pamėlusi, paraudusi, pleiskanojanti ar sukietėjusi. Nešvirkškite į randus ar strijas. Jei sergate psoriaze, **NELEISKITE** tiesiogiai į psoriatines plokšteles.



D pav. Pasirinkite injekcijos vietą

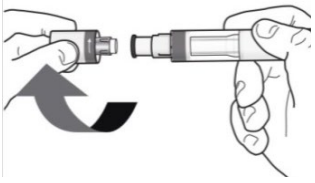
2. Injekcijos vietos nuvalymas

- Gerai nusiplaukite rankas muilu ir vandeniu.
- Sukamaisiais judesiais nuvalykite injekcijos vietą alkoholiu suvilgytu tamponu. Leiskite jai išdžiūti prieš injekciją (žr. ***E pav.***).
- **Nelieskite** nuvalytos srities prieš injekciją.

E pav. Nuvalykite injekcijos vietą

3.	**Švirkštiklio dangtelio nuėmimas**

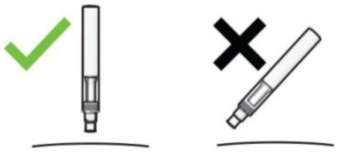
- Dangtelį nuimkite tik tada, kai būsite pasiruošę naudoti švirkštiklį.
- Atsukite dangtelį rodyklėmis nurodyta kryptimi (žr. ***F pav.***).
- Išmeskite nuimtą dangtelį. **Nemėginkite** iš naujo uždėti dangtelio.
- Nuėmę dangtelį panaudokite švirkštiklį per 5 min.
  Iš adatos gali išsiskirti keli skysčio lašeliai. Tai normalu.



F pav. Nuimkite dangtelį

4.	**Švirkštiklio laikymas**

- Švirkštiklį laikykite 90 laipsnių kampu nuvalytos injekcijos vietos atžvilgiu (žr. ***G pav.***).



Teisingai **Neteisingai**

G pav. Švirkštiklio laikymas

Injekcija

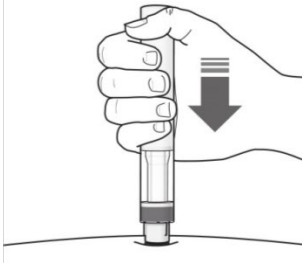
Prieš injekciją turite perskaityti šią informaciją

Injekcijos metu išgirsite **2 garsius spragtelėjimus**:
- **Pirmasis spragtelėjimas** nurodo, kad leidimas **prasidėjo**.
- Po keleto sekundžių girdimas **antrasis spragtelėjimas** nurodo, kad leidimas **beveik** baigtas.

Švirkštiklį **turite** laikyti stipriai prispaustą prie odos, kol **žalios spalvos indikatorius** užpildys langelį ir nustos judėti.

5.	**Injekcijos pradėjimas**

- Stipriai prispauskite švirkštiklį prie odos norėdami pradėti leidimą (žr. ***H pav.***).
- Pirmasis spragtelėjimas nurodo, kad leidimas prasidėjo.
- Švirkštiklį **toliau laikykite** stipriai prispaudę prie odos.
  Žalios spalvos indikatorius nurodo leidimo eigą.



H pav. Injekcijos pradėjimas

6. Injekcijos pabaigimas

- Palaukite, kol išgirsite antrąjį spragtelėjimą. Jis nurodo, kad leidimas beveik baigtas.
- Patikrinkite, ar žalios spalvos indikatorius užpildė langelį ir nustojo judėti (žr. ***I pav.***).
- Švirkštiklį dabar galima ištraukti.

I pav. Injekcijos pabaigimas

Po injekcijos

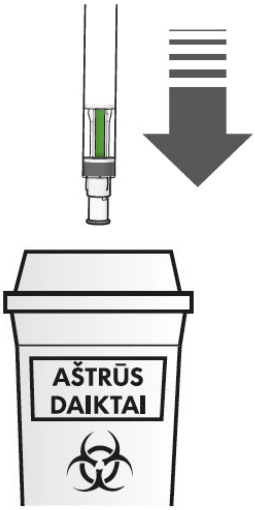
7. Patikrinkite, ar žalios spalvos indikatorius užpildė langelį (žr. ***J pav.*****):**

- Tai reiškia, kad vaistas buvo sušvirkštas. Jei žalios spalvos indikatorius nematomas, susisiekite su gydytoju.
- Injekcijos vietoje gali būti šiek tiek kraujo. Injekcijos vietą 10 sekundžių galite prispausti vatos kamuolėliu arba marle. Injekcijos vietos netrinkite. Jei reikia, injekcijos vietą galite uždengti nedideliu pleistru.

J pav. Patikrinkite žalios spalvos indikatorių

8. Panaudotų švirkštiklių išmetimas

- Panaudotus švirkštiklius išmeskite į aštrių atliekų talpyklą (uždaromą, nepraduriamą talpyklą, žr. ***K pav.***). Dėl Jūsų ir kitų asmenų saugumo ir sveikatos, adatų ir panaudotų švirkštų niekada negalima naudoti pakartotinai.
- Neišmeskite jokių vaistų į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite gydytojo arba vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką. Visi nepanaudoti gaminiai ir atliekos turi būti išmetami pagal vietos reikalavimus.



K pav. Išmeskite panaudotą švirkštiklį

Jei turite klausimų, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, kurie žino apie Hefiya.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Hefiya 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
adalimumabas (*adalimumabum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti šį vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Gydytojas Jums įteiks **Paciento Priminimo Kortelę**, kurioje yra svarbios informacijos apie saugumo priemones. Apie tai reikia žinoti prieš pradedant gydytis Hefiya ir gydantis šiuo vaistu. Šią **Paciento Priminimo Kortelę** turėkite su savimi, kol esate gydomi Hefiya ir 4 mėnesius po paskutinės Hefiya injekcijos Jums (arba Jūsų vaikui).
- 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 Hefiya ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Hefiya
3. Kaip vartoti Hefiya
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Hefiya
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Naudojimo instrukcijos

1. Kas yra Hefiya ir kam jis vartojamas

Hefiya veiklioji medžiaga yra adalimumabas. Tai vaistas, veikiantis organizmo imuninę (apsaugos) sistemą.

Hefiya skirtas uždegiminėms ligoms gydyti, tokioms, kaip:
- reumatoidinis artritas;
- plokštelinė psoriazė;
- supūliavęs hidradenitas;
- Krono liga;
- opinis kolitas;
- neinfekcinis uveitas.

Hefiya veiklioji medžiaga yra adalimumabas, monokloninis antikūnas. Monokloniniai antikūnai – tai baltymai, kurie rišasi su specifinėmis organizmo medžiagomis.

Adalimumabo taikinys – baltymas, vadinamas naviko nekrozės faktoriumi (TNFα), kurio padaugėja, kai sergama aukščiau išvardytomis uždegiminėmis ligomis. Prisijungdamas prie TNFα Hefiya blokuoja jo veikimą ir mažina uždegiminį šių ligų procesą.

<u>Reumatoidinis artritas</u>

Reumatoidinis artritas – tai uždegiminė sąnarių liga.

Hefiya vartojamas suaugusiųjų reumatoidinio artrito gydymui. Jeigu Jums yra vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus reumatoidinis artritas, pirmiausia gali paskirti kitą ligą modifikuojantį vaistą, pvz., metotreksatą. Jeigu šių vaistų poveikis yra nepakankamas, reumatoidiniam artritui gydyti paskirs Hefiya.

Hefiya taip pat gali būti vartojamas gydant sunkios formos, aktyvų ir progresuojantį reumatoidinį artritą, kuris iki tol nebuvo gydomas metotreksatu.

Hefiya gali sulėtinti ligos sukeltą sąnarių kremzlės ir kaulo struktūrinį pakenkimą ir pagerinti fizinę funkciją.

Paprastai Hefiya yra vartojamas su metotreksatu. Jeigu gydytojas nuspręs, kad metotreksato nereikia, Hefiya galima vartoti vieną.

Plokštelinė psoriazė

Plokštelinė psoriazė yra uždegiminė odos liga, kurios metu ant odos atsiranda raudoni sluoksniuoti su plutele ir padengti sidabriniais žvynais plotai. Plokštelinė psoriazė gali paveikti ir nagus, dėl to jie ima trupėti, sustorėja ir atstoja nuo nago guolio, o tai gali būti skausminga. Manoma, kad psoriazę sukelia imuninės sistemos sutrikimas, dėl kurio padidėja odos ląstelių gamyba.

Hefiya vartojamas suaugusiųjų vidutinio sunkumo ir sunkiai plokštelinei psoriazei gydyti.

Supūliavęs hidradenitas suaugusiesiems ir paaugliams

Supūliavęs hidradenitas (*Hidradenitis suppurativa)* yra lėtinė ir dažnai skausminga uždegiminė odos liga. Jos simptomai apima skausmingus mazgelius (gumbus) ir abscesus (votis), iš kurių gali išsiskirti pūliai. Dažniausiai paveikiamos tam tikros odos vietos, pvz., oda po krūtimis, pažastys, vidinė šlaunų pusė, kirkšnys ir sėdmenys. Pažeistose vietose gali likti randų.

Hefiya vartojamas gydyti
- vidutinio sunkumo ir sunkiam supūliavusiam hidradenitui suaugusiesiems ir
- vidutinio sunkumo ir sunkiam supūliavusiam hidradenitui 12–17 metų amžiaus paaugliams.

Hefiya gali sumažinti esančių mazgelių ir abscesų skaičių, o taip pat dažnai su liga susijusį skausmą. Jums pirmiausia gali paskirti kitų vaistų. Jeigu šių vaistų poveikis yra nepakankamas, Jums paskirs Hefiya.

Krono liga suaugusiesiems ir vaikams

Krono liga yra uždegiminė žarnyno liga.

Hefiya vartojamas gydyti
- vidutinio sunkumo ir sunkią Krono ligą suaugusiems pacientams ir
- vidutinio sunkumo ir sunkią Krono ligą vaikams ir paaugliams nuo 6 iki 17 metų amžiaus.

Jeigu sergate Krono liga, pirmiausia Jus gydys kitais vaistais. Jei tie vaistai nesukels pakankamo atsako, Krono ligos požymiams ir simptomams palengvinti Jums paskirs Hefiya.

Opinis kolitas suaugusiesiems ir vaikams

Opinis kolitas yra uždegiminė storosios žarnos liga.

Hefiya yra vartojamas gydyti
- vidutinio sunkumo ir sunkiam suaugusiųjų opiniam kolitui ir
- vaikams ir paaugliams nuo 6 iki 17 metų, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkiu opiniu kolitu.

Jeigu sergate opiniu kolitu, Jums pirmiausia gali būti skiriami kiti vaistai. Jeigu šių vaistų poveikis yra nepakankamas, Jums bus skiriamas Hefiya tam, kad sumažintų Jūsų opinio kolito požymius ir simptomus.

Neinfekcinis uveitas suaugusiesiems ir vaikams

Neinfekcinis uveitas yra uždegiminė liga, paveikianti tam tikras akies dalis. Dėl uždegimo pablogėja regėjimas ir (arba) akyse atsiranda drumsčių (juodų taškų arba smulkių linijų, kurie juda regėjimo lauke). Hefiya mažina šį uždegimą.

Hefiya skiriamas:
- suaugusiems pacientams, sergantiems neinfekciniu uveitu su uždegimu, paveikiančiu užpakalinę akies dalį, gydyti;
- vaikams nuo 2 metų amžiaus, sergantiems lėtiniu neinfekciniu uveitu su uždegimu, paveikiančiu priekinę akies dalį, gydyti.

Jums pirmiausia bus skiriami kiti vaistai. Jeigu nebus pakankamo atsako į paskirtus vaistus, Jums bus skiriamas Hefiya.

2. Kas žinotina prieš vartojant Hefiya

Hefiya vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija adalimumabui ar bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);

- jeigu Jums yra sunki infekcija, įskaitant ir tuberkuliozę, sepsį (kraujo užkrėtimą) ir kitas oportunistines infekcijas (neįprastos infekcijos, susijusios su silpna imunine sistema). Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu yra infekcijos simptomų, pvz., karščiavimas, žaizdos, nuovargis, dantų problemos (žr. „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“);

- jeigu yra vidutinio sunkumo ar sunkus širdies nepakankamumas. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu Jums buvo arba yra sunki širdies liga (žr. „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Hefiya.

Alerginė reakcija

- Jeigu yra alerginių reakcijų, pvz., spaudimas krūtinėje, švokštimas, svaigimas, tinimas ar išbėrimas – daugiau Hefiya neleiskite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes retais atvejais šios reakcijos gali būti pavojingos gyvybei.

Infekcijos

- Jeigu yra infekcija, taip pat ilgalaikė ar lokalizuota infekcija (pvz., kojos opa) – prieš pradėdami vartoti Hefiya, pasitarkite su gydytoju. Jeigu kuo nors abejojate, kreipkitės į gydytoją.

- Vartodami Hefiya, galite daug greičiau įgyti infekciją. Ši rizika gali padidėti, jeigu Jūsų plaučių funkcija yra pablogėjusi. Tai gali būti sunkios infekcijos, tokios kaip tuberkuliozė, virusinės, grybelinės, parazitinės ir bakterinės ar kitos neįprastų infekcinių organizmų sukeltos infekcijos ir sepsis (kraujo užkrėtimas). Retais atvejais šios infekcijos gali būti pavojingos gyvybei. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu atsirado tokių simptomų, kaip karščiavimas, žaizdos, nuovargis ar dantų problemos. Gydytojas gali rekomenduoti laikinai nutraukti Hefiya vartojimą.

Tuberkuliozė (TB)

- Kadangi yra gauta pranešimų apie tuberkuliozės atvejus pacientams, kurie gydėsi adalimumabu, todėl gydytojas, prieš paskirdamas Hefiya, Jus ištirs dėl tuberkuliozės požymių ir simptomų. Tai apims išsamų medicininį įvertinimą, taip pat ir Jūsų medicininę anamnezę, įskaitant patikros tyrimų (pvz., rentgenologinio krūtinės ląstos ištyrimo ir tuberkulino testo) paskyrimą. Apie šių tyrimų atlikimą ir rezultatus turi būti pažymėta **Paciento Priminimo Kortelėje**. Labai svarbu pasakyti gydytojui, jeigu sirgote tuberkulioze ar artimai bendravote su sergančiuoju tuberkulioze. Gydymo metu gali atsirasti tuberkuliozė, net jei Jūs gavote prevencinį gydymą dėl tuberkuliozės. Jeigu tuberkuliozės požymių (nuolatinis kosulys, mažėjantis kūno svoris, energijos stygius, nedidelis karščiavimas) ar bet kokios kitos infekcijos simptomų atsiranda gydantis arba po gydymo, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Kelionės/pasikartojančios infekcijos

- Pasakykite gydytojui, jei gyvenote ar keliavote į regionus, kur grybelinės infekcijos, tokios kaip histoplazmozė, kokcidioidomikozė ar blastomikozė yra labai dažnos.

- Pasakykite gydytojui, jeigu buvo pasikartojanti infekcija ar būklės, didinančios infekcijų riziką.

Hepatito B virusas

- Pasakykite gydytojui, jei esate hepatito B viruso (HBV) nešiotojas, jei sergate aktyvia HBV infekcija ar jeigu manote, kad Jums yra rizika užsikrėsti HBV. Gydytojas patikrins **Jus dėl** HBV. Adalimumabo vartojimas gali iššaukti HBV infekcijos pakartotinį suaktyvėjimą asmenims, kurie yra šio viruso nešiotojai. Kai kuriais retai pasitaikančiais atvejais, ypač tuomet, kai vartojate kitų vaistų, slopinančiu imuninę sistemą, HBV infekcijos pakartotinis suaktyvėjimas gali būti pavojingas gyvybei.

Amžius virš 65 metų

- Jeigu esate vyresnis nei 65 metų amžiaus, vartodamas Hefiya, galite būti imlesnis infekcijoms. Kol esate gydomas Hefiya, Jūs ir Jūsų gydytojas turėtumėte atkreipti ypatingą dėmesį į infekcijos požymius. Jeigu Jums atsirado infekcijų simptomų, tokių kaip karščiavimas, žaizdos, nuovargio jausmas ar dantų problemos, yra svarbu pasakyti gydytojui.

Operacijos ar odontologinės procedūros

- Jeigu planuojate operuotis ar gydytis dantis, prašome įspėti Jūsų gydytoją, kad Jūs vartojate Hefiya. Gydytojas gali rekomenduoti laikinai nutraukti Hefiya vartojimą.

Demielinizuojančios ligos

- Jeigu sergate ar Jums išsivysto demielinizuojanti liga (liga, kuri pažeidžia nervų dangalus, pvz., išsėtinė sklerozė), gydytojas nuspręs, ar Jums skirti Hefiya ir ar tęsti gydymą Hefiya. Nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jei Jums pasireiškia tokie simptomai, kaip regėjimo pokyčiai, rankų ir kojų silpnumas ar sustingimas, ar dilgčiojimas bet kurioje kūno vietoje.

Skiepai

- Vartojant Hefiya, negalima skiepytis tam tikromis vakcinomis, kurių sudėtyje yra gyvų, tačiau susilpnintų ligas sukeliančių bakterijų ar virusų formų, nes jos gali sukelti infekcijas. Prieš skiepydamiesi bet kuria vakcina, pasitarkite su gydytoju. Jei yra galimybė, vaikus rekomenduojama paskiepyti visais skiepais pagal galiojantį skiepų kalendorių prieš pradedant gydyti Hefiya. Jei Jūs vartojote Hefiya nėštumo metu, Jūsų kūdikiui bus didesnis infekcijos pavojus maždaug penkis mėnesius nuo paskutinės dozės, kurią gavote nėštumo metu. Svarbu,

kad pasakytumėte savo kūdikio gydytojams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad Jūs vartojote Hefiya nėštumo metu, kad jie galėtų nuspręsti, kada skiepyti Jūsų kūdikį.

Širdies nepakankamumas

- Svarbu pasakyti gydytojui, jei sirgote ar sergate sunkia širdies liga. Jeigu Jums yra nesunkus širdies nepakankamumas ir Jūs gydotės Hefiya, gydytojas atidžiai Jus stebės dėl širdies nepakankamumo. Jeigu Jums naujai išsivystė ar paūmėjo esamas širdies nepakankamumas (pvz., prasidėjo dusulys ar patino kojos), nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Karščiavimas, mėlynės, kraujavimas, išblyškusi išvaizda

- Kai kuriems pacientams organizmas gamina nepakankamai kraujo ląstelių, kurios padeda kovoti su infekcijomis arba padeda stabdyti kraujavimą. Jei Jums atsirado karščiavimas, kuris lengvai nepraeina, jei per greitai atsiranda mėlynių ar prasideda kraujavimas, ar jeigu atrodote labai išblyškęs, nedelsdami susisiekite su gydytoju. Gali būti, kad gydytojas nutars nutraukti gydymą.

Vėžys

- Labai retais atvejais yra buvę tam tikrų vėžio rūšių vaikams ir suaugusiems pacientams, vartojantiems adalimumabą ar kitus TNFα blokuojančius vaistus. Žmonėms, sergantiems sunkesne reumatoidinio artrito forma ilgesnį laiką, gali būti didesnė už vidutinę rizika susirgti limfoma ir leukemija (vėžio formos, pažeidžiančios kraujo ląsteles ir kaulų čiulpus). Jeigu Jūs gydomas Hefiya, gali padidėti rizika susirgti limfoma, leukemija ar kitu vėžiu. Retais atvejais, adalimumabą vartojantiems pacientams pasireiškė specifiškas **ir sunkus limfomos tipas. Kai** kurie iš šių pacientų taip pat buvo gydomi vaistais azatioprinu ar 6-merkaptopurinu. Pasakykite savo gydytojui, jei kartu su Hefiya vartojate azatiopriną ar 6-merkaptopuriną.

- Buvo stebimi nemelanominio odos vėžio atvejai pacientams, vartojusiems adalimumabą. Jei gydymo metu arba po gydymo atsirastų naujų pažeistos odos plotų arba jei esami pažeidimai ar dariniai pasikeistų, pasakykite gydytojui.

- Kitokie nelimfominiai vėžiniai susirgimai pasitaikė pacientams, kurie sirgo tam tikra plaučių liga, vadinama lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), ir buvo gydomi kitu TNFα blokuojančiu vaistu. Jei sergate LOPL arba jei daug rūkote, turėtumėte paklausti gydytojo, ar gydymas TNFα blokuojančiais vaistais Jums tinka.

Autoimuninės ligos

- Retais atvejais gydymas Hefiya gali sukelti į vilkligę panašų sindromą. Susisiekite su savo gydytoju, jei pasireikštų nepraeinantis nepaaiškinamas bėrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas ar nuovargis.

Vaikams ir paaugliams

- Vakcinacija: prieš pradedant vartoti Hefiya vaikai, jeigu tai yra įmanoma, turi būti paskiepyti visomis reikiamomis vakcinomis.

Kiti vaistai ir Hefiya

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Hefiya galima vartoti kartu su metotreksatu ar tam tikrais ligą modifikuojančiais antireumatiniais preparatais (sulfasalazinu, hidroksichlorokvinu, leflunomidu ir injekciniais aukso preparatais), kortikosteroidais arba skausmą malšinančiais vaistais, įskaitant nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU).

Dėl padidėjusios sunkios infekcijos rizikos Hefiya negalima vartoti su vaistais, kuriuose yra veikliosios medžiagos anakinros ar abatacepto. Adalimumabo bei kitų TNF antagonistų derinys su anakinra ar abataceptu nerekomenduojamas dėl galimai padidėjusios infekcijos rizikos, įskaitant sunkias infekcijas ir kitas galimas farmakologines sąveikas. Jei kiltų klausimų, kreipkitės į gydytoją.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- Vartodama Hefiya ir mažiausiai 5 mėnesius po paskutiniosios šio vaisto dozės, turite vartoti adekvačias kontraceptines priemones nėštumui išvengti.
- Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju dėl šio vaisto vartojimo.
- Nėštumo metu Hefiya vartoti galima, tik jei yra būtina.
- Remiantis nėščių moterų tyrimu, lyginant nėštumo metu vartojusias adalimumabą moteris ir tas, kurios sirgo tokia pat liga ir adalimumabo nevartojo, didesnės apsigimimų rizikos nepastebėta.
- Hefiya galima vartoti žindymo laikotarpiu.
- Jeigu Jūs vartojote Hefiya nėštumo metu, Jūsų kūdikiui gali būti didesnis infekcijos pavojus.
- Svarbu, kad prieš skiepijant kūdikį pasakytumėte savo kūdikio gydytojams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad Jūs nėštumo metu vartojote Hefiya (daugiau informacijos apie vakcinas žr. skyriuje „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Hefiya gali nežymiai paveikti gebėjimą vairuoti, važiuoti dviračiu ar valdyti mechanizmus. Pavartojus Hefiya gali atsirasti jausmas,, kad sukasi kambarys (galvos svaigimas), ir regos sutrikimai.

Hefiya 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 Hefiya

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojamos Hefiya dozės kiekvienai patvirtintai indikacijai pateiktos toliau lentelėje. Jei Jums reikia kitokios dozės, gydytojas gali skirti kitokio stiprumo Hefiya.

Reumatoidinis artritas, psoriazinis artritas, ankilozuojantis spondilitas ar ašinis spondilioartritas be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių		
Amžius ar kūno masė	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Suaugusieji	Vieną 40 mg kas antrą savaitę.	Reumatoidinio artrito atveju vartojant Hefiya tęsiamas metotreksato vartojimas. Gydytojui nustačius, kad metotreksatas yra netinkamas, Hefiya galima vartoti atskirai. Jei sergate reumatoidiniu artritu ir metotreksato su Hefiya nevartojate, gydytojas gali nuspręsti skirti 40 mg Hefiya kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Plokštelinė psoriazė		
Amžius ar kūno masė	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Suaugusieji	Pirmoji 80 mg dozė (viena 80 mg injekcija, vėliau įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę, pradedant praėjus vienai savaitei po pirmosios dozės.	Hefiya turėtumėte leistis tiek laiko, kiek Jums nurodė gydytojas. Jei ši dozė nepakankamai gerai veikia, gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Pūlingas hidradenitas		
Amžius ar kūno masė	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Suaugusieji	Pirmoji 160 mg dozė (dvi 80 mg injekcijos per vieną dieną arba viena80 mg injekcija per dieną dvi dienas iš eilės), po jų praėjus dviem savaitėms skiriama 80 mg dozė (viena80 mg injekcija). Dar po dviejų savaičių gydymas tęsiamas 40 mg doze kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę, kaip nurodė gydytojas.	Rekomenduojama pažeistas vietas kiekvieną dieną valyti antiseptiku.
Paaugliai nuo 12 iki 17 metų amžiaus, sveriantys 30 kg ar daugiau	Pirmoji 80 mg dozė (viena 80 mg injekcija), vėliau, po savaitės gydymas tęsiamas 40 mg doze kas antrą savaitę.	Jei šios dozės poveikis nepakankamas, gydytojas dozę gali padidinti iki 40 mg kartą per savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę. Rekomenduojama pažeistas vietas kiekvieną dieną valyti antiseptiku.

Krono liga		
Amžius ar kūno masė	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Vaikai, paaugliai ir suaugusieji, sveriantys 40 kg ar daugiau	Pirmoji 80 mg dozė (viena 80 mg injekcija), po kurios po 2 savaičių vartojama 40 mg kas antrą savaitę. Jei reikia greitesnio atsako, gydytojas gali paskirti pirmąją 160 mg dozę (dvi 80 mg injekcijas per vieną dieną arba vieną 80 mg injekciją per dieną dvi dienas iš eilės), vėliau, po dviejų savaičių vartojant 80 mg (viena 80 mg injekcija). Vėliau įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.	Jeigu šios dozės poveikis yra nepakankamas, vaiko gydytojas dozę gali padidinti iki 40 mg kas antrą savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Krono liga vaikams		
Amžius ar kūno masė	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Vaikai ir paaugliai nuo 6 iki 17 metų amžiaus, sveriantys mažiau kaip 40 kg	Pirmoji 40 mg dozė, po kurios praėjus dviem savaitėms vartojama 20 mg kas antrą savaitę. Jei reikia greitesnio atsako, gydytojas gali paskirti pirmąją 80 mg dozę (viena 80 mg injekcija), po dviejų savaičių 40 mg dozę. Vėliau įprastinė dozė yra 20 mg kas antrą savaitę.	Jeigu šios dozės poveikis yra nepakankamas, vaiko gydytojas gali padidinti dozės vartojimo dažnį iki 20 mg kartą per savaitę.

Opinis kolitas		
Amžius ar kūno masė	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Suaugusieji	Pirmoji dozė yra 160 mg (dvi 80 mg injekcijos per vieną dieną arba viena 80 mg injekcija per vieną dieną dvi dienas iš eilės), toliau po dviejų savaičių gydymas tęsiamas skiriant 80 mg dozę (viena 80 mg injekcija). Vėliau įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.	Jeigu šios dozės poveikis yra nepakankamas, gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kartą per savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Opinis kolitas vaikams		
Amžius ir kūno masė	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Vaikai ir paaugliai nuo 6 metų amžiaus, sveriantys 40 kg ir daugiau	Pradinė dozė yra 160 mg (dvi 80 mg injekcijos per vieną parą arba viena 80 mg injekcija per parą dvi paras iš eilės), vėliau skiriant 80 mg (viena 80 mg injekcija) po dviejų savaičių. Vėliau įprastinė 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.
Vaikai ir paaugliai nuo 6 metų amžiaus, sveriantys mažiau kaip 40 kg	Pradinė dozė yra 80 mg (viena 80 mg injekcija), po dviejų savaičių 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.

Neinfekcinis uveitas		
Amžius ar kūno masė	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Suaugusieji	Pirmoji dozė 80 mg (viena 80 mginjekcija), vėliau dozė yra 40 mg kas antrą savaitę, pradedant praėjus vienai savaitei po pirmosios dozės.	Sergant neinfekciniu uveitu kartu su Hefiya galima tęsti kortikosteroidų ar kitų imuninę sistemą veikiančių vaistų vartojimą. Hefiya taip pat galima vartoti atskirai. Hefiya injekcijas turite tęsti tiek, kiek nurodė gydytojas.
Vaikai ir paaugliai nuo 2 metų amžiaus, sveriantys daugiau kaip 30 kg	40 mg kas antrą savaitę.	Gydytojas gali paskirti pirmąją 80 mg dozę, kuri gali būti sušvirkšta savaitę iki įprastinės 40 mg dozės kas antrą savaitę vartojimo pradžios. Hefiya rekomenduojamas vartoti kartu su metotreksatu.
Vaikai ir paaugliai nuo 2 metų amžiaus, sveriantys mažiau kaip 30 kg	20 mg kas antrą savaitę.	Gydytojas gali paskirti pirmąją 40 mg dozę, kuri gali būti sušvirkšta savaitę iki įprastinės 20 mg dozės kas antrą savaitę vartojimo pradžios. Hefiya rekomenduojamas vartoti kartu su metotreksatu.

Vartojimo metodas ir būdas

Hefiya vartojamas leidžiant po oda (poodinė injekcija).

Išsamios Hefiya leidimo instrukcijos pateikiamos 7 skyriuje „Naudojimo instrukcijos“.

Ką daryti pavartojus per didelę Hefiya dozę?

Jei atsitiktinai Hefiya leidote dažniau, negu reikia, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar vaistininką ir paaiškinkite, kad pavartojote daugiau vaisto nei reikia. Visada su savimi pasiimkite išorinę dėžutę, net jei ji tuščia.

Pamiršus pavartoti Hefiya

Jei pamiršote suleisti vaistą, kitą Hefiya dozę leiskite iš karto prisiminę. Kitą dozę leiskite tą dieną, kuri nustatyta pagal pradinį dozavimo režimą, neatsižvelgdami į tai, kad buvote pamiršę dozę.

Nustojus vartoti Hefiya

Jeigu nusprendėte nutraukti Hefiya vartojimą, aptarkite tai su savo gydytoju. Nutraukus gydymą gali vėl pasireikšti Jūsų 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 nesunkūs ar vidutinio sunkumo. Tačiau kai kurie jų gali būti sunkūs ir juos reikia gydyti. Šalutinis poveikis gali atsirasti mažiausiai iki 4 mėnesių ar daugiau po paskutinės Hefiya injekcijos.

Nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos, jeigu pastebėjote bet kurį iš toliau nurodytų alerginės reakcijos arba širdies nepakankamumo požymių

- sunkų išbėrimą, dilgėlinę;
- patinusį veidą, plaštakas, kojas;
- pasunkėjusį kvėpavimą, rijimą;
- dusulį, pasireiškiantį fizinio aktyvumo metu arba gulint arba kojų patinimą.

Kuo greičiau pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote šių reiškinių

- infekcijos požymių ir simptomų, pvz., karščiavimą, negalavimą, žaizdas, dantų problemas, deginimą šlapinantis; silpnumo ar nuovargio pojūtį; kosulį;
- nervų pažeidimo simptomų, pvz., dilgčiojimą; tirpimą; dvejinimąsi akyse; rankų ar kojų silpnumą;
- odos vėžio požymių, pvz., guzelį ar atvirą žaizdą, kuri neužgyja;
- požymių ir simptomų, leidžiančių manyti apie kraujo ligas: užsitęsusį karščiavimą, mėlynių atsiradimą, kraujavimą, blyškumą.

Žemiau išvardyti šalutiniai poveikiai, pastebėti vartojant adalimumabą.

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- injekcijos vietos reakcijos (įskaitant skausmą, tinimą, paraudimą ar niežulį);
- kvėpavimo takų infekcijos (įskaitant peršalimą, slogą, sinusų uždegimą, pneumoniją);
- galvos skausmas;
- pilvo skausmas;
- pykinimas ir vėmimas;
- išbėrimas;
- raumenų 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 juosiančiąjąpūslelinę);
- ausų infekcijos;
- burnos 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;
- jutimų sutrikimai, tokie kaip dilgčiojimas, diegimas ar tirpimas;
- migrena;
- nervinių šaknelių užspaudimo simptomai (įskaitant nugaros apatinės dalies skausmą ir kojų skausmą);
- regėjimo sutrikimai;
- akių uždegimas;
- akių vokų uždegimas ir akių tinimas;
- galvos svaigimas (jausmas, kad sukasi kambarys);
- stipraus širdies plakimo jutimas;
- aukštas kraujo spaudimas;
- karščio pylimas;
- hematoma (kietas patinimas su sukrešėjusiu krauju);
- kosulys;
- astma;
- dusulys;
- kraujavimas iš virškinimo trakto;
- dispepsija (nevirškinimas, pilvo pūtimas, rėmuo);
- gastroezofaginio refliukso liga;
- sausumo sindromas (įskaitant akių ir burnos sausumą);
- niežulys;
- niežtintis bėrimas;
- kraujosruvos;
- odos uždegimas (toks kaip egzema);
- kojų ir rankų nagų lūžinėjimas;
- padidėjęs prakaitavimas;
- plaukų slinkimas;
- psoriazė ar psoriazės paūmėjimas;
- raumenų spazmai;
- kraujas šlapime;
- inkstų problemos;
- krūtinės skausmas;
- edema (skysčio susikaupimas organizme ir jo sąlygotas paveiktų audinių tinimas);
- karščiavimas;
- trombocitų kiekio sumažėjimas, dėl ko padidėja kraujavimo ir mėlynių rizika;
- sutrikęs gijimas.

Nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- neįprastos infekcijos (įskaitant tuberkuliozę ir kitas infekcijas), kai sumažėja atsparumas 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 (odos vėžio rūšis);
- imuninės sistemos sutrikimai, kurie gali pažeisti plaučius, odą ir limfmazgius (dažniausiai pasireiškiantys sarkoidoze vadinama būklė);
- vaskulitas (kraujagyslių uždegimas);
- tremoras (drebulys);
- neuropatija (nervų pažeidimas);
- insultas;
- klausos netekimas, zvimbimas ausyse;
- nereguliaraus širdies plakimo, lyg dingtų smūgis, jutimas;
- širdies problemos, 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);
- skystis pleuroje (nenormalus skysčių kaupimasis pleuroje);
- kasos uždegimas, dėl kurio gali atsirasti stiprūs nugaros ir pilvo skausmai;
- sunkumas ryjant;
- veido edema (tinimas);
- tulžies pūslės uždegimas, tulžies akmenligė;
- kepenų suriebėjimas (riebalų susikaupimas kepenų ląstelėse);
- naktinis prakaitavimas;
- randai;
- nenormalus raumenų silpnumas;
- sisteminė raudonoji vilkligė (imuninės sistemos liga, 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 (tokie kaip optinio akies nervo uždegimas ir *Guillain-Barre* sindromas – tai būklė kuri sąlygoja raumenų silpnumą, nenormalius jutimus, dilgčiojimą rankose ir viršutinėje kūno dalyje);
- širdies sustojimas;
- plaučių fibrozė (plaučių audinio surandėjimas);
- žarnyno perforacija (anga žarnyno sienelėje);
- hepatitas (kepenų uždegimas);
- hepatito B infekcijos reaktyvacija;
- autoimuninis hepatitas (savo organizmo imuninės sistemos sukeltas kepenų uždegimas);
- odos vaskulitas (odos kraujagyslių uždegimas);
- Stivenso-Džonsono *(Stevens-Johnson)* sindromas (gyvybei pavojinga reakcija, kuriai būdingi į gripą panašūs simptomai ir pūslinis išbėrimas);

- veido edema (patinimas), susijusi su alergine reakcija;
- daugiaformė eritema (uždegiminis odos išbėrimas);
- į vilkligę panašus sindromas;
- angioneurozinė edema (lokalus odos patinimas);
- lichenoidinė odos reakcija (rausvai violetinis, niežtintis odos bėrimas).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- hepatospleninė T-ląstelių limfoma (retas kraujo vėžys, dažniausiai mirtina liga);
- Merkelio ląstelių karcinoma (odos vėžio rūšis);
- Kaposi sarkoma – retos rūšies vėžys, kuriuo susergama užsikrėtus žmogaus pūslelinės (herpes) – 8 virusu. Kaposi 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).

Kai kurie šalutiniai poveikiai, stebėti vartojant adalimumabą, gali būti besimptomiai ir gali būti nustatyti tik atlikus kraujo tyrimus. Įskaitant šiuos:

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- mažas baltųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;
- mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;
- lipidų kiekio kraujyje padidėjimas;
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas.

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- didelis baltųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;
- mažas trombocitų kiekis kraujyje;
- padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje;
- nenormalus natrio kiekis kraujyje;
- mažas kalcio kiekis kraujyje;
- mažas fosfatų kiekis kraujyje;
- didelis gliukozės kiekis kraujyje;
- didelis laktatdehidrogenazės aktyvumas kraujyje;
- autoantikūnai randami kraujyje;
- mažas kalio kiekis kraujyje.

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- padidėjęs bilirubino kiekis (kepenų kraujo tyrimas).

Reti (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių)

- mažas baltųjų, raudonųjų kraujo kūnelių ir trombocitų kiekis 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 Hefiya

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės / lizdinės plokštelės / dėžutės po „EXP“ / „Tinka iki:“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Kitos galimos laikymo sąlygos:

Kai yra reikalinga (pvz., kai Jūs keliaujate), Hefiya gali būti laikomas kambario temperatūroje (iki 25 °C) daugiausia 42 dienas – užtikrinkite, kad jis būtų apsaugotas nuo šviesos. Kai išimtas iš šaldytuvo švirkštas laikomas kambario temperatūroje, jis privalo būti **sunaudotas per 42 dienas arba turi būti išmestas**, net ir tuo atveju, jei jis vėliau buvo vėl įdėtas į šaldytuvą. Jūs turite užsirašyti datą, kada užpildytas švirkštas pirmą kartą buvo išimtas iš šaldytuvo, bei datą, kada švirkštas turi būti išmestas.

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

Hefiya sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra adalimumabas. Kiekviename užpildytame švirkšte yra 80 mg adalimumabo 0,8 ml tirpalo.
- Pagalbinės medžiagos yra adipo rūgštis, manitolis (E 421), polisorbatas 80 (E 433), vandenilio chlorido rūgštis (E 507), natrio hidroksidas (E 524) ir injekcinis vanduo (žr. 2 skyrių „Hefiya sudėtyje yra natrio“).

Hefiya užpildyto švirkšto išvaizda ir jo pakuotės turinys

Hefiya 80 mg injekcinis tirpalas (injekcija) užpildytame švirkšte tiekiamas kaip 0,8 ml skaidraus arba nežymiai drumsto, bespalvio arba nežymiai gelsvo tirpalo.

Hefiya tiekiamas vienkartiniame skaidriame I tipo stiklo švirkšte (0,8 ml tirpalo) su nerūdijančiojo plieno 29 dydžio adata su adatos apsauginiu gaubtu ir pirštų atrama, guminiu adatos dangteliu (iš termoplastinio elastomero) ir plastmasiniu stūmoklio stiebeliu.

Dėžutėse yra 1 arba 2 Hefiya užpildyti švirkštai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.
Hefiya gali būti tiekiamas užpildytame švirkšte ir užpildytame švirkštiklyje.

Registruotojas

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

Gamintojas

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Austrija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austrija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark/Norge/Ísland/Sverige
Sandoz A/S
Tlf./Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Deutschland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España
Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France
Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország
Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 99644126

Nederland
Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska
Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România
Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Hrvatska
Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia
Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Slovenija
Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

United Kingdom (Northern Ireland)
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

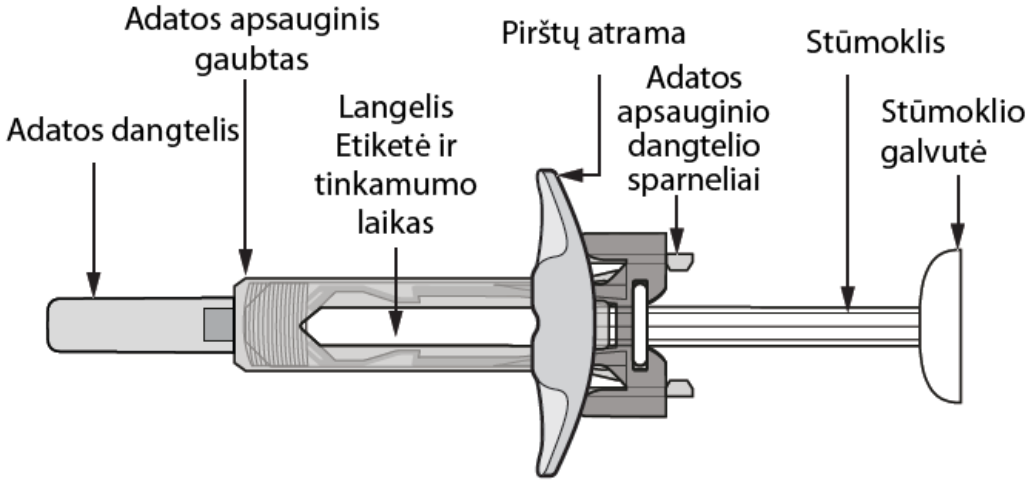
Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu/.

7. Naudojimo instrukcijos

Svarbu laikytis toliau nurodytų instrukcijų siekiant išvengti galimos infekcijos ir užtikrinti tinkamą vaisto naudojimą.

Atidžiai perskaitykite ir įsisavinkite šias naudojimo instrukcijas bei nuosekliai jų laikykitės prieš leisdami Hefiya. Sveikatos priežiūros specialistas parodys kaip tinkamai paruošti ir pirmą kartą suleisti Hefiya naudojant vienadozį užpildytą švirkštą. Jei turite klausimų, pasitarkite su savo sveikatos priežiūros specialistu.

Vienkartinis Hefiya užpildytas švirkštas su adatos apsauginiu gaubtu ir papildoma pirštų atrama



A pav. Hefiya užpildytas švirkštas su adatos apsauginiu gaubtu ir pirštų atrama

Svarbu laikytis toliau pateiktų nurodymų:
• **nenaudokite** užpildyto švirkšto, jei pažeistas lizdinės plokštelės sandarumas, nes tokiu atveju naudoti švirkštą gali būti nesaugu; • **neatidarykite** išorinės dėžutės, kol nesate pasiruošę naudoti užpildytą švirkštą; • **niekada nepalikite** užpildyto švirkšto be priežiūros, kai kiti asmenys gali juo naudotis; • jei numetėte švirkštą, **nenaudokite** jo, jei jis atrodo pažeistas arba buvo numestas nuėmus adatos dangtelį; • adatos dangtelį **nuimkite tik prieš pat** injekciją; • **nelieskite adatos apsauginio dangtelio sparnelių** prieš naudojimą. Juos palietus galima per anksti suaktyvinti adatos apsauginį gaubtą; • **nenuimkite** pirštų atramos prieš injekciją; • išimkite Hefiya iš šaldytuvo 15–30 min. prieš **injekciją**, tai palengvins galimus nemalonius pojūčius; • panaudotą švirkštą iš karto išmeskite. **Nenaudokite užpildyto švirkšto pakartotinai.** Žr. **„4. Panaudotų užpildytų švirkštų išmetimas“** šių naudojimo instrukcijų pabaigoje.

Kaip laikyti Hefiya vienadozį užpildytą švirkštą
• Išorinę užpildytų švirkštų dėžutę laikykite šaldytuve, nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje. • Kai reikalinga (pvz., kai Jūs keliaujate), Hefiya gali būti laikomas kambario temperatūroje (iki 25 °C) daugiausia 42 dienas – užtikrinkite, kad jis būtų apsaugotas nuo šviesos. Kai išimtas iš šaldytuvo užpildytas švirkštas laikomas kambario temperatūroje, jis **privalo būti sunaudotas per 42 dienas arba turi būti išmestas**, net ir tuo atveju, jei jis vėliau buvo vėl įdėtas į šaldytuvą. Jūs turite užsirašyti datą, kada užpildytas švirkštas pirmą kartą buvo išimtas iš šaldytuvo, bei datą, kada švirkštas turi būti išmestas. • Užpildytus švirkštus iki naudojimo laikykite gamintojo dėžutėje, kad jie būtų apsaugoti nuo šviesos. • Nelaikykite užpildytų švirkštų itin karštoje ar šaltoje aplinkoje. • Neužšaldykite užpildytų švirkštų. **Hefiya ir visus vaistus laikykite vaikams nepasiekiamoje vietoje.**

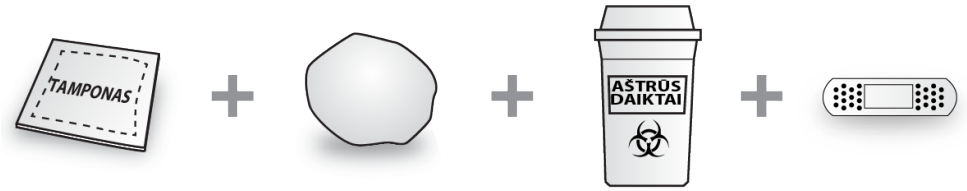
Injekcijai atlikti reikalingos priemonės

Toliau nurodytas priemones padėkite ant švaraus ir plokščio paviršiaus.
Užpildytų švirkštų dėžutėje yra:

- Hefiya užpildytas (-i) švirkštas (-ai) (*žr. **A pav.***). Kiekviename užpildytame švirkšte yra 80 mg / 0,8 ml adamilumabo.

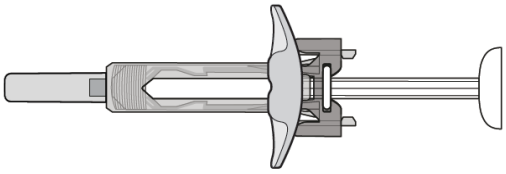
HEFIYA užpildytų švirkštų dėžutėje nėra **(žr. *B pav.*):**

- Alkoholiu suvilgyto tampono
- Vatos kamuolėlio arba marlės
- Aštrių atliekų talpyklos. Žr. „4. Panaudotų užpildytų švirkštų išmetimas“ šių naudojimo instrukcijų pabaigoje
- Lipnaus pleistro



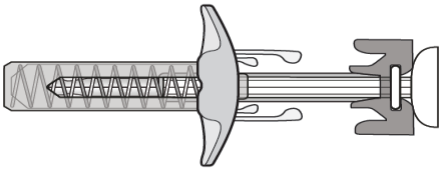
B pav. Į dėžutę **neįtrauktos** priemonės

Prieš injekciją



C pav. Adatos apsauginis gaubtas neaktyvintas – vienadozis užpildytas švirkštas paruoštas naudoti

- Šioje konfigūracijoje adatos apsauginis gaubtas **NEAKTYVINTAS.**
- Švirkštas paruoštas naudoti (žr. ***C pav.***).



D pav. Adatos apsauginis gaubtas aktyvintas – nenaudoti

- Šioje konfigūracijoje užpildyto švirkšto adatos apsauginis gaubtas **AKTYVINTAS.**
- **NENAUDOKITE** švirkšto (žr. ***D pav.***).

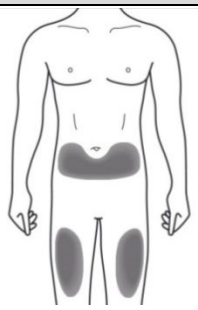
Švirkšto paruošimas

- Norėdami palengvinti nemalonius injekcijos pojūčius išimkite užpildyto švirkšto dėžutę iš šaldytuvo ir palikite ją **neatidarytą** darbo vietoje maždaug 15–30 min., kad ji galėtų pasiekti kambario temperatūrą.
- Išimkite užpildytą švirkštą iš lizdinės plokštelės.
- Pažiūrėkite į langelį. Tirpalas turi būti bespalvis arba nežymiai gelsvas ir skaidrus arba nežymiai drumstas. Nenaudokite, jei matomos dalelės ir (arba) pakitusi spalva. Jei tirpalo išvaizda kelia abejonių, pasitarkite su vaistininku.
- **Nenaudokite** užpildyto švirkšto jei jis pažeistas arba aktyvintas adatos apsauginis gaubtas. Užpildytą švirkštą ir jo pakuotę grąžinkite į vaistinę.
- Patikrinkite ant užpildyto švirkšto nurodytą tinkamumo laiką (EXP). Nenaudokite užpildyto švirkšto tinkamumo laikui pasibaigus.

Susisiekite su vaistininku, jei švirkštas neatitinka aukščiau nurodytų kriterijų.

1.	**Injekcijos vietos parinkimas**

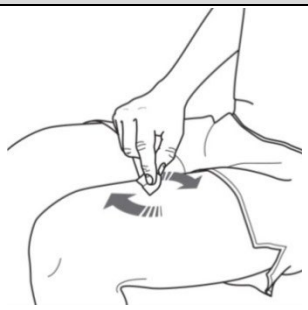
- Rekomenduojama injekcijos vieta yra priekinis šlaunų paviršius. Taip pat galima leisti į apatinę pilvo dalį, išskyrus 5 cm sritį aplink bambą (žr. ***E pav.***).
- Kiekvieną injekciją švirkškite į vis kitą vietą.
- **Neleiskite** ten, kur oda jautri, pamėlusi, paraudusi, pleiskanojanti ar sukietėjusi. Neleiskite į randus ar strijas. Jei sergate psoriaze, NELEISKITE tiesiogiai į psoriatines plokšteles.



E pav. Pasirinkite injekcijos vietą

2.	**Injekcijos vietos nuvalymas**

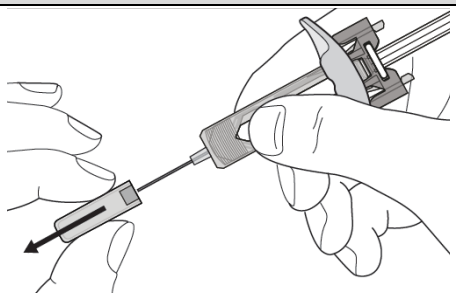
- Gerai nusiplaukite rankas muilu ir vandeniu.
- Sukamaisiais judesiais nuvalykite injekcijos vietą alkoholiu suvilgytu tamponu. Leiskite jai išdžiūti prieš injekciją (žr. ***F pav.***).
- **Nelieskite** nuvalytos srities prieš injekciją.



F pav. Nuvalykite injekcijos vietą

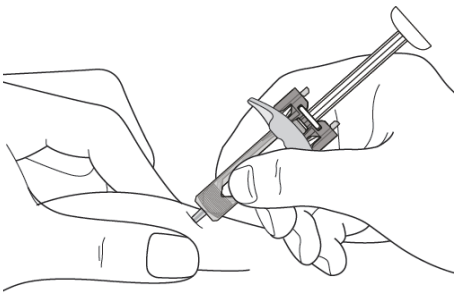
3.	**Injekcijos suleidimas**

- Atsargiai nuimkite adatos dangtelį traukdami jį tiesiai nuo užpildyto švirkšto (žr. ***G pav.***).
- Išmeskite adatos dangtelį.
- Ties adatos galiuku gali pasirodyti lašelis skysčio. Tai normalu.



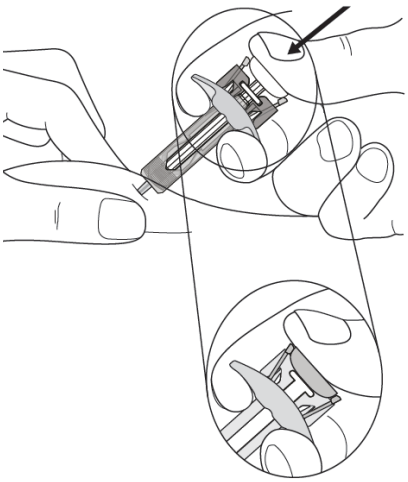
G pav. Nuimkite adatos dangtelį

- Švelniai suimkite odą ties injekcijos vieta (žr. ***H pav.***).
- Įstatykite adatą į odą kaip parodyta.
- Įstumkite visa adatą, kad užtikrintumėte viso vaisto suleidimą
- Panaudokite švirkštą per 5 minutes nuo tada, kai nuėmėte dangtelį



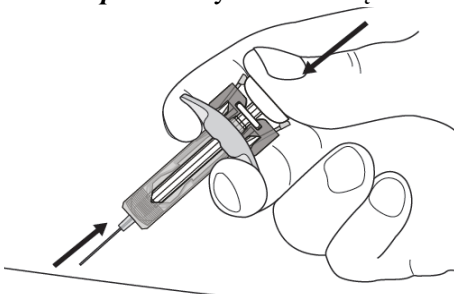
H pav. Įstatykite adatą

- Laikykite užpildytą švirkštą kaip parodyta (žr. ***I pav.***).
- Lėtai spauskite stūmoklį iki galo, kol visa jo galvutė bus tarp adatos apsauginio dangtelio sparnelių.
- Stūmoklį laikydami visiškai nuspaustą palaikykite švirkštą vietoje 5 sekundes.



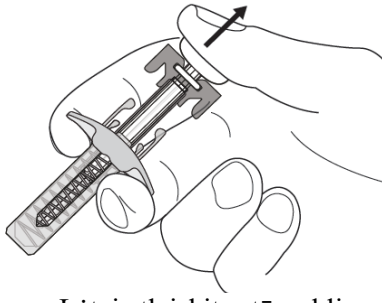
I pav. Laikykite švirkštą

- **Stūmoklį laikydami visiškai nuspaudę** atsargiai ištraukite adatą tiesiu judesiu iš injekcijos vietos ir paleiskite savo odą (žr. ***J pav.)***.



J pav. Ištraukite adatą tiesiu judesiu

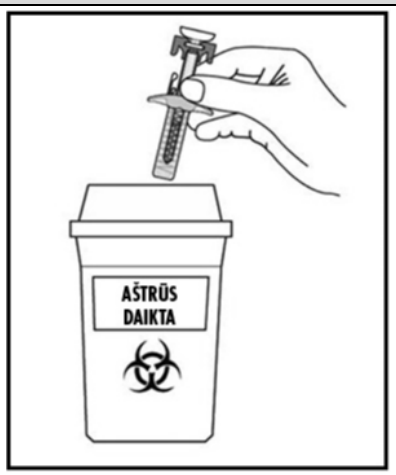
- Lėtai atleiskite stūmoklį ir leiskite adatos apsauginiam gaubtui uždengti atvirą adatą (žr. ***K pav.***).
- Injekcijos vietoje gali būti šiek tiek kraujo. Injekcijos vietą 10 sekundžių galite prispausti vatos kamuolėliu arba marle. Injekcijos vietos netrinkite. Jei reikia, injekcijos vietą galite uždengti nedideliu pleistru.



K pav. Lėtai atleiskite stūmoklį

4. Panaudotų švirkštų išmetimas

- Panaudotą švirkštą išmeskite į aštrių atliekų talpyklą (uždaromą, nepraduriamą talpyklą, žr. *L pav.*). Dėl Jūsų ir kitų asmenų saugumo ir sveikatos, adatų ir panaudotų švirkštų niekada negalima naudoti pakartotinai.
- Neišmeskite jokių vaistų į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite gydytojo arba vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką. Visi nepanaudoti gaminiai ir atliekos turi būti išmetami pagal vietos reikalavimus.



L pav. Išmeskite panaudotą švirkštą

Jei turite klausimų, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, kurie žino apie Hefiya.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Hefiya 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
adalimumabas (*adalimumabum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti šį vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Gydytojas Jums įteiks **Paciento Priminimo Kortelę**, kurioje yra svarbios informacijos apie saugumo priemones. Apie tai reikia žinoti prieš pradedant gydytis Hefiya ir gydantis šiuo vaistu. Šią **Paciento Priminimo Kortelę** turėkite su savimi, kol esate gydomi Hefiya ir 4 mėnesius po paskutinės Hefiya injekcijos Jums (arba Jūsų vaikui).
- 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), pasakykite gydytojui arba vaistininkui (Žr. 4 skyrių).

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Hefiya ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Hefiya
3. Kaip vartoti Hefiya
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Hefiya
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Naudojimo instrukcijos

1. Kas yra Hefiya ir kam jis vartojamas

Hefiya veiklioji medžiaga yra adalimumabas. Tai vaistas, veikiantis organizmo imuninę (apsaugos) sistemą.

Hefiya skirtas uždegiminėms ligoms gydyti, tokioms, kaip:
- reumatoidinis artritas;
- plokštelinė psoriazė;
- supūliavęs hidradenitas;
- Krono liga;
- opinis kolitas;
- neinfekcinis uveitas.

Hefiya veiklioji medžiaga yra adalimumabas, monokloninis antikūnas. Monokloniniai antikūnai – tai baltymai, kurie rišasi su specifinėmis organizmo medžiagomis.

Adalimumabo taikinys – baltymas, vadinamas naviko nekrozės faktoriumi (TNFα), kurio padaugėja, kai sergama aukščiau išvardytomis uždegiminėmis ligomis. Prisijungdamas prie TNFα Hefiya blokuoja jo veikimą ir mažina uždegiminį šių ligų procesą.

<u>Reumatoidinis artritas</u>

Reumatoidinis artritas – tai uždegiminė sąnarių liga.

Hefiya vartojamas suaugusiųjų reumatoidinio artrito gydymui.

Jeigu Jums yra vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus reumatoidinis artritas, pirmiausia Jums gali paskirti kitus ligą modifikuojančius vaistus, pvz., metotreksatą. Jeigu šių vaistų poveikis yra nepakankamas, reumatoidiniam artritui gydyti paskirs Hefiya.

Hefiya taip pat gali būti vartojamas, gydant sunkios formos, aktyvų ir progresuojantį reumatoidinį artritą, kuris iki tol nebuvo gydomas metotreksatu.

Hefiya gali sulėtinti ligos sukeltą sąnarių kremzlės ir kaulo struktūrinį pakenkimą ir pagerinti fizinę funkciją.
Paprastai Hefiya yra vartojamas su metotreksatu. Jeigu gydytojas nuspręs, kad metotreksato nereikia, Hefiya galima vartoti vieną.

Plokštelinė psoriazė

Plokštelinė psoriazė yra uždegiminė odos liga, kurios metu ant odos atsiranda raudoni sluoksniuoti su plutele ir padengti sidabriniais žvynais plotai. Plokštelinė psoriazė gali paveikti ir nagus, dėl to jie ima trupėti, sustorėja ir atstoja nuo nago guolio, o tai gali būti skausminga. Manoma, kad psoriazę sukelia imuninės sistemos sutrikimas, dėl kurio padidėja odos ląstelių gamyba.

Hefiya vartojamas suaugusiųjų vidutinio sunkumo ir sunkiai psoriazei gydyti.

Supūliavęs hidradenitas suaugusiesiems ir paaugliams

Supūliavęs hidradenitas (*Hidradenitis suppurativa)* yra lėtinė ir dažnai skausminga uždegiminė odos liga. Jos simptomai apima skausmingus mazgelius (gumbus) ir abscesus (votis), iš kurių gali išsiskirti pūliai. Dažniausiai paveikiamos tam tikros odos vietos, pvz., oda po krūtimis, pažastys, vidinė šlaunų pusė, kirkšnys ir sėdmenys. Pažeistose vietose gali likti randų.

Hefiya vartojamas gydyti
- vidutinio sunkumo ir sunkiam supūliavusiam hidradenitui suaugusiesiems ir
- vidutinio sunkumo ir sunkiam supūliavusiam hidradenitui 12–17 metų amžiaus paaugliams.

Hefiya gali sumažinti esančių mazgelių ir abscesų skaičių, o taip pat dažnai su liga susijusį skausmą. Jums pirmiausia gali paskirti kitų vaistų. Jeigu šių vaistų poveikis yra nepakankamas, Jums paskirs Hefiya.

Krono liga suaugusiesiems ir vaikams

Krono liga yra uždegiminė žarnyno liga.

Hefiya vartojamas gydyti
- vidutinio sunkumo ir sunkią Krono ligą suaugusiems pacientams ir
- vidutinio sunkumo ir sunkią Krono ligą vaikams ir paaugliams nuo 6 iki 17 metų amžiaus.

Jeigu sergate Krono liga, pirmiausia Jus gydys kitais vaistais. Jei tie vaistai nesukels pakankamo atsako, Krono ligos požymiams ir simptomams palengvinti Jums paskirs Hefiya.

Opinis kolitas suaugusiesiems ir vaikams

Opinis kolitas yra uždegiminė storosios žarnos liga.

Hefiya yra vartojamas gydyti
- vidutinio sunkumo ir sunkiam suaugusiųjų opiniam kolitui ir
- vaikams ir paaugliams nuo 6 iki 17 metų, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkiu opiniu kolitu.

Jeigu sergate opiniu kolitu, Jums pirmiausia gali būti skiriami kiti vaistai. Jeigu šių vaistų poveikis yra nepakankamas, Jums bus skiriamas Hefiya tam, kad sumažintų Jūsų opinio kolito požymius ir simptomus.

Neinfekcinis uveitas suaugusiesiems ir vaikams

Neinfekcinis uveitas yra uždegiminė liga, paveikianti tam tikras akies dalis. Dėl uždegimo pablogėja regėjimas ir (arba) akyse atsiranda drumsčių (juodų taškų arba smulkių linijų, kurios juda regėjimo lauke). Hefiya mažina šį uždegimą.

Hefiya skiriamas:
- suaugusiems pacientams, sergantiems neinfekciniu uveitu su uždegimu, paveikiančiu užpakalinę akies dalį, gydyti;
- vyresniems kaip 2 metų vaikams, sergantiems lėtiniu neinfekciniu uveitu su uždegimu, paveikiančiu priekinę akies dalį.

Jums pirmiausia bus skiriami kiti vaistai. Jeigu nebus pakankamo atsako į paskirtus vaistus, Jums bus skiriamas Hefiya.

2. Kas žinotina prieš vartojant Hefiya

Hefiya vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija adalimumabui ar bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);

- jeigu Jums yra sunki infekcija, įskaitant ir tuberkuliozę, sepsį (kraujo užkrėtimą) ir kitas oportunistines infekcijas (neįprastos infekcijos, susijusios su silpna imunine sistema). Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu yra infekcijos simptomų, pvz., karščiavimas, žaizdos, nuovargis, dantų problemos (žr. „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“);

- jeigu yra vidutinio sunkumo ar sunkus širdies nepakankamumas. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu Jums buvo arba yra sunki širdies liga (žr. „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės:

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Hefiya.

Alerginė reakcija

- Jeigu yra alerginių reakcijų, pvz., spaudimas krūtinėje, švokštimas, svaigimas, tinimas ar išbėrimas – daugiau Hefiya neleiskite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes retais atvejais šios reakcijos gali būti pavojingos gyvybei.

Infekcijos

- Jeigu Jums yra infekcija, taip pat ilgalaikė ar lokalizuota (pvz., kojos opa) – prieš pradėdami vartoti Hefiya, pasitarkite su gydytoju. Jeigu kuo nors abejojate, kreipkitės į gydytoją.

- Vartodami Hefiya, galite daug greičiau įgyti infekciją. Ši rizika gali padidėti, jeigu Jūsų plaučių funkcija yra pablogėjusi. Tai gali būti sunkios infekcijos, tokios kaip tuberkuliozė, virusinės, grybelinės, parazitinės ir bakterinės ar kitos neįprastų infekcinių organizmų sukeltos infekcijos, ir sepsis (kraujo užkrėtimas).

- Retais atvejais šios infekcijos gali būti pavojingos gyvybei. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu atsirado tokių simptomų, kaip karščiavimas, žaizdos, nuovargis ar dantų problemos. Gydytojas gali rekomenduoti laikinai nutraukti Hefiya vartojimą.

Tuberkuliozė (TB)

- Kadangi yra gauta pranešimų apie tuberkuliozės atvejus pacientams, kurie gydėsi adalimumabu, todėl gydytojas, prieš paskirdamas Hefiya, Jus ištirs dėl tuberkuliozės požymių ir simptomų. Tai apims išsamų medicininį įvertinimą, taip pat ir Jūsų medicininę anamnezę, įskaitant patikros tyrimų (pvz., rentgenologinio krūtinės ląstos ištyrimo ir tuberkulino testo) paskyrimą. Apie šių tyrimų atlikimą ir rezultatus turi būti pažymėta **Paciento Priminimo Kortelėje**. Labai svarbu pasakyti gydytojui, jeigu sirgote tuberkulioze ar artimai bendravote su sergančiuoju tuberkulioze. Gydymo metu gali atsirasti tuberkuliozė, net jei Jūs gavote prevencinį gydymą dėl tuberkuliozės. Jeigu tuberkuliozės simptomų (nuolatinis kosulys, mažėjantis kūno svoris, energijos stygius, nedidelis karščiavimas) ar bet kokios kitos infekcijos simptomų atsiranda gydantis arba po gydymo, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Kelionės/pasikartojančios infekcijos

- Pasakykite gydytojui, jei gyvenote ar keliavote į regionus, kur grybelinės infekcijos, tokios kaip histoplazmozė, kokcidioidomikozė ar blastomikozė yra labai dažnos.

- Pasakykite gydytojui, jeigu buvo pasikartojanti infekcija ar būklės, didinančios infekcijų riziką.

Hepatito B virusas

- Pasakykite gydytojui, jei esate hepatito B viruso (HBV) nešiotojas, jei sergate aktyvia HBV infekcija ar jeigu manote, kad Jums yra rizika užsikrėsti HBV. Gydytojas patikrins Jus dėl HBV. Adalimumabo vartojimas gali iššaukti HBV infekcijos pakartotinį suaktyvėjimą asmenims, kurie yra šio viruso nešiotojai. Kai kuriais retai pasitaikančiais atvejais, ypač tuomet, kai vartojate kitų vaistų, slopinančiu imuninę sistemą, HBV infekcijos pakartotinis suaktyvėjimas gali būti pavojingas gyvybei.

Amžius virš 65 metų

- Jeigu esate vyresnis nei 65 metų amžiaus, vartodamas Hefiya, galite būti imlesnis infekcijoms. Kol esate gydomas Hefiya, Jūs ir Jūsų gydytojas turėtumėte atkreipti ypatingą dėmesį į infekcijos požymius. Jeigu Jums atsirado infekcijų simptomų, tokių kaip karščiavimas, žaizdos, nuovargio jausmas ar dantų problemos, yra svarbu pasakyti gydytojui.

Operacijos ar odontologinės procedūros

- Jeigu planuojate operuotis ar gydytis dantis, prašome įspėti Jūsų gydytoją, kad Jūs vartojate Hefiya. Gydytojas gali rekomenduoti laikinai nutraukti Hefiya **vartojimą.**

Demielinizuojančios ligos

- Jeigu sergate ar Jums išsivysto demielinizuojanti liga (liga, kuri pažeidžia nervų dangalus, pvz., išsėtinė sklerozė) gydytojas nuspręs, ar Jums skirti Hefiya ir ar tęsti gydymą Hefiya. Nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jei Jums pasireiškia tokie simptomai, kaip regėjimo pokyčiai, rankų ir kojų silpnumas ar sustingimas, ar dilgčiojimas bet kurioje kūno vietoje.

Skiepai

- Vartojant Hefiya, negalima skiepytis tam tikromis vakcinomis, kurių sudėtyje yra gyvų, tačiau susilpnintų ligas sukeliančių bakterijų ar virusų formų, nes jos gali sukelti infekcijas. Prieš skiepydamiesi bet kuria vakcina, pasitarkite su gydytoju. Jei yra galimybė, vaikus

rekomenduojama paskiepyti visais skiepais pagal galiojantį skiepų kalendorių prieš pradedant gydyti Hefiya. Jei Jūs vartojote Hefiya nėštumo metu, Jūsų kūdikiui bus didesnis infekcijos pavojus maždaug penkis mėnesius nuo paskutinės dozės, kurią gavote nėštumo metu. Svarbu, kad pasakytumėte savo kūdikio gydytojams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad Jūs vartojote Hefiya nėštumo metu, kad jie galėtų nuspręsti, kada skiepyti Jūsų kūdikį.

Širdies nepakankamumas

- Svarbu pasakyti gydytojui, jei sirgote ar sergate sunkia širdies liga. Jeigu Jums yra nesunkus širdies nepakankamumas ir Jūs gydotės Hefiya, gydytojas atidžiai Jus stebės dėl širdies nepakankamumo. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu sirgote ar sergate sunkia širdies liga. Jeigu Jums naujai išsivystė ar paūmėjo esamas širdies nepakankamumas (pvz., prasidėjo dusulys ar patino kojos), nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Karščiavimas, mėlynės, kraujavimas, išblyškusi išvaizda

- Kai kuriems pacientams organizmas gamina nepakankamai kraujo ląstelių, kurios padeda kovoti su infekcijomis arba padeda stabdyti kraujavimą. Jei jums atsirado karščiavimas, kuris **lengvai nepraeina, jei per greitai atsiranda mėlynių ar prasideda kraujavimas, ar jeigu atrodote labai išblyškęs, nedelsdami susisiekite su gydytoju. Gali būti, kad gydytojas nutars nutraukti gydymą.**

Vėžys

- Labai retais atvejais yra buvę tam tikrų vėžio rūšių vaikams ir suaugusiems pacientams, vartojantiems adalimumabą ar kitus TNFα blokuojančius vaistus. Žmonėms, sergantiems sunkesne reumatoidinio artrito forma ilgesnį laiką, gali būti didesnė už vidutinę rizika susirgti limfoma ir leukemija (vėžio formos, pažeidžiančios kraujo ląsteles ir kaulų čiulpus). Jei Jūs gydomas Hefiya, gali padidėti rizika susirgti limfoma, leukemija ar kitu vėžiu. Retais atvejais, adalimumabą vartojantiems pacientams pasireiškė specifiškas ir sunkus limfomos tipas. Kai kurie iš šių pacientų taip pat buvo gydomi vaistais azatioprinu ar 6- merkaptopurinu. Pasakykite savo gydytojui, jei kartu su Hefiya vartojate azatiopriną ar 6-merkaptopuriną.

- Buvo stebimi nemelanominio odos vėžio atvejai pacientams, vartojusiems adalimumabą. Jei gydymo metu arba po gydymo atsirastų naujų pažeistos odos plotų arba jei esami pažeidimai ar dariniai pasikeistų, pasakykite gydytojui.

- Kitokie nelimfominiai vėžiniai susirgimai pasitaikė pacientams, kurie sirgo tam tikra plaučių liga, vadinama lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), ir buvo gydomi kitu TNFα blokuojančiu vaistu. Jei sergate LOPL arba jei daug rūkote, turėtumėte paklausti gydytojo, ar gydymas TNFα blokuojančiais vaistais Jums tinka.

Autoimuninės ligos

- Retais atvejais gydymas Hefiya gali sukelti į vilkligę panašų sindromą. Susisiekite su savo gydytoju, jei pasireikštų nepraeinantis nepaaiškinamas bėrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas ar nuovargis.

Vaikams ir paaugliams

- Vakcinacija: prieš pradedant vartoti Hefiya vaikai, jeigu tai yra įmanoma, turi būti paskiepyti visomis reikiamomis vakcinomis.

Kiti vaistai ir Hefiya

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Hefiya galima vartoti kartu su metotreksatu ar tam tikrais ligą modifikuojančiais antireumatiniais preparatais (sulfasalazinu, hidroksichlorokvinu, leflunomidu ir injekciniais aukso preparatais), kortikosteroidais arba skausmą malšinančiais vaistais, įskaitant nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU).

Dėl padidėjusios sunkios infekcijos rizikos Hefiya negalima vartoti su vaistais, kuriuose yra veikliosios medžiagos anakinros ar abatacepto. Adalimumabo bei kitų TNF antagonistų derinys su anakinra arba abataceptu nerekomenduojamas dėl galimai padidėjusios infekcijos rizikos, įskaitant sunkias infekcijas ir kitas galimas farmakologines sąveikas. Jei kiltų klausimų, kreipkitės į gydytoją.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- Vartodama Hefiya ir mažiausiai 5 mėnesius po paskutiniosios šio vaisto dozės, turite vartoti adekvačias kontraceptines priemones nėštumui išvengti.
- Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju dėl šio vaisto vartojimo.
- Nėštumo metu Hefiya vartoti galima, tik jei reikia.
- Remiantis nėščių moterų tyrimu, lyginant nėštumo metu vartojusias adalimumabą moteris ir tas, kurios sirgo tokia pat liga ir adalimumabo nevartojo, didesnės apsigimimų rizikos nepastebėta.
- Hefiya galima vartoti žindymo laikotarpiu.
- Jeigu vartojote Hefiya nėštumo metu, Jūsų kūdikiui gali būti didesnis infekcijos pavojus.
- Svarbu, kad prieš skiepijant kūdikį pasakytumėte savo kūdikio gydytojams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad Jūs nėštumo metu vartojote Hefiya. Daugiau informacijos apie vakcinas žiūrėkite skyriuje „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Hefiya gali nežymiai paveikti gebėjimą vairuoti, važiuoti dviračiu ar valdyti mechanizmus. Pavartojus Hefiya gali atsirasti jausmas, kad sukasi kambarys (galvos svaigimas), ir regos sutrikimai.

Hefiya 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 Hefiya

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojamos Hefiya dozės kiekvienai patvirtintai indikacijai pateiktos toliau lentelėje. Jei Jums reikia kitokios dozės, gydytojas gali skirti kitokio stiprumo Hefiya.

Reumatoidinis artritas, psoriazinis artritas, ankilozuojantis spondilitas ar ašinis spondilioartritas be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių		
Amžius ar kūno masė	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Suaugusieji	Vieną 40 mg kas antrą savaitę.	Reumatoidinio artrito atveju vartojant Hefiya tęsiamas metotreksato vartojimas. Gydytojui nustačius, kad metotreksatas yra netinkamas, Hefiya galima vartoti atskirai. Jei sergate reumatoidiniu artritu ir metotreksato su Hefiya nevartojate, gydytojas gali nuspręsti skirti 40 mg Hefiya kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Plokštelinė psoriazė		
Amžius ar kūno masė	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Suaugusieji	Pirmoji 80 mg dozė (viena 80 mg injekcija), vėliau dozė yra 40 mg kas antrą savaitę, pradedant praėjus vienai savaitei po pirmosios dozės.	Hefiya turėtumėte leistis tiek laiko, kiek Jums nurodė gydytojas. Jei ši dozė nepakankamai gerai veikia, gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Pūlingas hidradenitas		
Amžius ar kūno masė	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Suaugusieji	Pirmoji 160 mg dozė (dvi 80 mg injekcijos per vieną dieną arba viena 80 mg injekcijos per dieną dvi dienas iš eilės), po jų praėjus dviem savaitėms skiriama 80 mg dozė (viena 80 mg injekcija). Dar po dviejų savaičių gydymas tęsiamas 40 mg doze kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę, kaip nurodė gydytojas.	Rekomenduojama pažeistas vietas kiekvieną dieną valyti antiseptiku.
Paaugliai nuo 12 iki 17 metų amžiaus, sveriantys 30 kg ar daugiau	Pirmoji 80 mg dozė (viena 80 mg injekcija), vėliau, po savaitės gydymas tęsiamas 40 mg doze kas antrą savaitę.	Jei šios dozės poveikis nepakankamas, gydytojas dozę gali padidinti iki 40 mg kartą per savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę. Rekomenduojama pažeistas vietas kiekvieną dieną valyti antiseptiku.

Krono liga		
Amžius ar kūno masė	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Vaikai, paaugliai ir suaugusieji, sveriantys 40 kg ar daugiau	Pirmoji 80 mg dozė (viena 80 mg injekcija), po kurios po 2 savaičių vartojama 40 mg kas antrą savaitę. Jei reikia greitesnio atsako, gydytojas gali paskirti pirmąją 160 mg dozę (dvi 80 mg injekcijos per vieną dieną arba vieną 80 mg injekciją per dieną dvi dienas iš eilės), vėliau, po dviejų savaičių vartojant 80 mg (viena 80 mg injekcija per vieną dieną). Vėliau įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.	Jeigu šios dozės poveikis yra nepakankamas, vaiko gydytojas dozę gali padidinti iki 40 mg kas antrą savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Krono liga vaikams		
Amžius ar kūno masė	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Vaikai ir paaugliai nuo 6 iki 17 metų amžiaus, sveriantys mažiau kaip 40 kg	Pirmoji 40 mg dozė, po kurios praėjus dviem savaitėms vartojama 20 mg kas antrą savaitę. Jei reikia greitesnio atsako, gydytojas gali paskirti pirmąją 80 mg (viena 80 mg injekcija per vieną dieną), po dviejų savaičių 40 mg dozę. Vėliau įprastinė dozė yra 20 mg kas antrą savaitę.	Jeigu šios dozės poveikis yra nepakankamas, vaiko gydytojas gali padidinti dozės vartojimo dažnį iki 20 mg kartą per savaitę.

Opinis kolitas		
Amžius ar kūno masė	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Suaugusieji	Pirmoji dozė yra 160 mg (dvi 80 mg injekcijos per vieną dieną arba viena 80 mg injekcija dvi dienas iš eilės), toliau po dviejų savaičių gydymas tęsiamas skiriant 80 mg dozę (viena 80 mg injekcija). Vėliau įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.	Jeigu šios dozės poveikis yra nepakankamas, gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kartą per savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Opinis kolitas vaikams		
Amžius ir kūno masė	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Vaikai ir paaugliai nuo 6 metų amžiaus, sveriantys 40 kg ir daugiau	Pradinė dozė yra 160 mg (dvi 80 mg injekcijos per vieną parą arba viena 80 mg injekcija per parą dvi paras iš eilės), vėliau skiriant 80 mg (viena 80 mg injekcija per vieną dieną) po dviejų savaičių. Vėliau įprastinė 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.
Vaikai ir paaugliai nuo 6 metų amžiaus, sveriantys mažiau kaip 40 kg	Pradinė dozė yra 80 mg (viena 80 mg injekcija), po dviejų savaičių 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.

Neinfekcinis uveitas		
Amžius ar kūno masė	**Kokią dozę vartoti ir vartojimo dažnis?**	**Pastabos**
Suaugusieji	Pirmoji dozė 80 mg (viena 80 mg injekcija), vėliau dozė yra 40 mg kas antrą savaitę, pradedant praėjus vienai savaitei po pirmosios dozės.	Sergant neinfekciniu uveitu kartu su Hefiya galima tęsti kortikosteroidų ar kitų imuninę sistemą veikiančių vaistų vartojimą. Hefiya taip pat galima vartoti atskirai. Hefiya injekcijas turite tęsti tiek, kiek nurodė gydytojas.
Vaikai ir paaugliai nuo 2 metų amžiaus, sveriantys daugiau kaip 30 kg	40 mg kas antrą savaitę.	Gydytojas gali paskirti pirmąją 80 mg dozę, kuri gali būti sušvirkšta savaitę iki įprastinės 40 mg dozės kas antrą savaitę vartojimo pradžios. Hefiya rekomenduojamas vartoti kartu su metotreksatu.
Vaikai ir paaugliai nuo 2 metų amžiaus, sveriantys mažiau kaip 30 kg	20 mg kas antrą savaitę.	Gydytojas gali paskirti pirmąją 40 mg dozę, kuri gali būti sušvirkšta savaitę iki įprastinės 20 mg dozės kas antrą savaitę vartojimo pradžios. Hefiya rekomenduojamas vartoti kartu su metotreksatu.

Vartojimo metodas ir būdas

Hefiya vartojamas leidžiant po oda (poodinė injekcija).

Išsamios Hefiya leidimo instrukcijos pateikiamos 7 skyriuje „Naudojimo instrukcijos“.

Ką daryti pavartojus per didelę Hefiya dozę?

Jei atsitiktinai Hefiya leidote dažniau negu reikia, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar vaistininką ir paaiškinkite, kad pavartojote daugiau vaisto nei reikia. Visada su savimi pasiimkite išorinę dėžutę, net jei ji tuščia.

Pamiršus pavartoti Hefiya

Jei pamiršote suleisti vaistą, kitą Hefiya dozę leiskite iš karto prisiminę. Kitą dozę leiskite tą dieną, kuri nustatyta pagal pradinį dozavimo režimą, neatsižvelgdami į tai, kad buvote pamiršę dozę.

Nustojus vartoti Hefiya
Jeigu nusprendėte nutraukti Hefiya vartojimą, aptarkite tai su savo gydytoju. Nutraukus gydymą gali vėl pasireikšti Jūsų 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. Dauguma šių reiškinių yra nesunkūs ar vidutinio sunkumo. Tačiau kai kurie jų gali būti sunkūs ir juos reikia gydyti. Šalutinis poveikis gali atsirasti mažiausiai iki 4 mėnesių ar daugiau po paskutinės Hefiya injekcijos.

Nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos, jeigu pastebėjote bet kurį iš toliau nurodytų alerginės reakcijos arba širdies nepakankamumo požymių

- sunkų išbėrimą, dilgėlinę;
- patinusį veidą, plaštakas ar kojas;
- pasunkėjusį kvėpavimą, rijimą;
- dusulį, pasireiškiantį fizinio aktyvumo metu arba gulint, arba kojų patinimą.

Kuo greičiau pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote šių reiškinių

- infekcijos požymių ir simptomų, pvz., karščiavimą, negalavimą, žaizdas, dantų problemas, deginimą šlapinantis, silpnumo ar nuovargio pojūtį, kosulį;
- nervų pažeidimo simptomų, pvz., dilgčiojimą, tirpimą; dvejinimąsi akyse, rankų ar kojų silpnumą;
- odos vėžio požymių, pvz., guzelį ar atvirą žaizdą, kuri neužgyja;
- požymių ir simptomų, leidžiančių manyti apie kraujo ligas: užsitęsusį karščiavimą, mėlynių atsiradimą, kraujavimą, blyškumą.

Žemiau išvardyti šalutiniai poveikiai, pastebėti vartojant adalimumabą.

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- injekcijos vietos reakcijos (įskaitant skausmą, tinimą, paraudimą ar niežulį);
- kvėpavimo takų infekcijos (įskaitant peršalimą, slogą, sinusų uždegimą, pneumoniją);
- galvos skausmas;
- pilvo skausmas;
- pykinimas ir vėmimas;
- išbėrimas;
- raumenų 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 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;
- jutimų sutrikimai, tokie kaip dilgčiojimas, diegimas ar tirpimas;
- migrena;
- nervinių šaknelių užspaudimo simptomai (įskaitant nugaros apatinės dalies skausmą ir kojų skausmą);
- regėjimo sutrikimai;
- akių uždegimas;
- akių vokų uždegimas ir akių tinimas;
- galvos svaigimas (jausmas, kad sukasi kambarys;
- stipraus širdies plakimo jutimas;
- aukštas kraujo spaudimas;
- karščio pylimas;
- hematoma (kietas patinimas su sukrešėjusiu krauju);
- kosulys;
- astma;
- dusulys;
- kraujavimas iš virškinimo trakto;
- dispepsija (nevirškinimas, pilvo pūtimas, rėmuo);
- gastroezofaginio refliukso liga;
- sausumo sindromas (įskaitant akių ir burnos sausumą);
- niežulys;
- niežtintis bėrimas;
- kraujosruvos;
- odos uždegimas (toks kaip egzema);
- kojų ir rankų nagų lūžinėjimas;
- padidėjęs prakaitavimas;
- plaukų slinkimas;
- psoriazė ar psoriazės paūmėjimas;
- raumenų spazmai;
- kraujas šlapime;
- inkstų problemos;
- krūtinės skausmas;
- edema (skysčio susikaupimas organizme ir jo sąlygotas paveiktų audinių tinimas);
- karščiavimas;
- trombocitų kiekio sumažėjimas, dėl ko padidėja kraujavimo ir mėlynių rizika;
- sutrikęs gijimas.

Nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- neįprastos infekcijos (įskaitant tuberkuliozę ir kitas infekcijas), kurios pasireiškia kai sumažėja atsparumas 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 (odos vėžio rūšis);
- imuninės sistemos sutrikimai, kurie gali pažeisti plaučius, odą ir limfmazgius (dažniausiai pasireiškiantys sarkoidoze vadinama būklė);
- vaskulitas (kraujagyslių uždegimas);
- tremoras (drebulys);
- neuropatija (nervų pažeidimas);
- insultas;
- klausos netekimas, zvimbimas ausyse;
- nereguliaraus širdies plakimo, lyg „dingtų“ smūgis, jutimas;
- širdies problemos, 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);
- skystis pleuroje (nenormalus skysčių kaupimasis pleuroje);
- kasos uždegimas, dėl kurio gali atsirasti stiprūs nugaros ir pilvo skausmai;
- sunkumas ryjant;
- veido edema (tinimas);
- tulžies pūslės uždegimas, tulžies akmenligė;
- kepenų suriebėjimas (riebalų susikaupimas kepenų ląstelėse);
- naktinis prakaitavimas;
- randai;
- nenormalus raumenų silpnumas;
- sisteminė raudonoji vilkligė (imuninės sistemos liga, 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 (tokie kaip optinio akies nervo uždegimas ir *Guillain-Barre* sindromas – tai būklė, kuri sąlygoja raumenų silpnumą, nenormalius jutimus, dilgčiojimą rankose ir viršutinėje kūno dalyje);
- širdies sustojimas;
- plaučių fibrozė (plaučių audinio surandėjimas);
- žarnyno perforacija (anga žarnyno sienelėje);
- hepatitas (kepenų uždegimas);
- hepatito B infekcijos reaktyvacija;
- autoimuninis hepatitas (savo organizmo imuninės sistemos sukeltas kepenų uždegimas);
- odos vaskulitas (odos kraujagyslių uždegimas);
- Stivenso-Džonsono *(Stevens-Johnson)* sindromas (gyvybei pavojinga reakcija, kuriai būdingi į

gripą panašūs simptomai ir pūslinis išbėrimas);
- veido edema (patinimas), susijęs su alergine reakcija;
- daugiaformė eritema (uždegiminis odos išbėrimas);
- į vilkligę panašus sindromas;
- angioneurozinė edema (vietinis odos patinimas);
- lichenoidinė odos reakcija (rausvai violetinis, niežtintis odos bėrimas).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- hepatospleninė T-ląstelių limfoma (retas kraujo vėžys, dažnai mirtina liga);
- Merkelio ląstelių karcinoma (odos vėžio rūšis);
- Kaposi sarkoma – retos rūšies vėžys, kuriuo susergama užsikrėtus žmogaus pūslelinės (herpes) – 8 virusu. Kaposi sarkoma dažniausiai pasireiškia kaip rausvi odos pažeidimai;
- kepenų nepakankamumas;
- būklės, vadinamos dermatomiozitu, pablogėjimas (pasireiškia odos išbėrimu su kartu pasireiškiančiu raumenų silpnumu);
- padidėjęs kūno svoris (daugumos pacientų svorio padidėjimas buvo mažas).

Kai kurie šalutiniai poveikiai, stebėti vartojant adalimumabą, gali būti besimptomiai ir gali būti nustatyti tik atlikus kraujo tyrimus. Įskaitant šiuos:

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- mažas baltųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;
- mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;
- lipidų kiekio kraujyje padidėjimas;
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas.

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- didelis baltųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;
- mažas trombocitų kiekis kraujyje;
- padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje;
- nenormalus natrio kiekis kraujyje;
- mažas kalcio kiekis kraujyje;
- mažas fosfatų kiekis kraujyje;
- didelis gliukozės kiekis kraujyje;
- didelis laktatdehidrogenazės aktyvumas kraujyje;
- autoantikūnai randami kraujyje;
- mažas kalio kiekis kraujyje.

Nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- padidėjęs bilirubino kiekis (kepenų kraujo tyrimas).

Retas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių)

- mažas baltųjų, raudonųjų kraujo kūnelių ir trombocitų kiekis 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 Hefiya

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės / lizdinės plokštelės / dėžutės po „EXP:“ /„Tinka iki:“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 ºC – 8 ºC). Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštiklį laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Kitos galimos laikymo sąlygos:

Kai yra reikalinga (pvz., kai Jūs keliaujate), Hefiya gali būti laikomas kambario temperatūroje (iki 25 °C) daugiausia 42 dienas – užtikrinkite, kad jis būtų apsaugotas nuo šviesos. Kai išimtas iš šaldytuvo užpildytas švirkštiklis laikomas kambario temperatūroje, jis **privalo būti sunaudotas per 42 dienas arba turi būti išmestas**, net ir tuo atveju, jei jis vėliau buvo vėl įdėtas į šaldytuvą. Jūs turite užsirašyti datą, kada užpildytas švirkštiklis pirmą kartą buvo išimtas iš šaldytuvo, bei datą, kada švirkštiklis turi būti išmestas.

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

Hefiya sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra adalimumabas. Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 80 mg adalimumabo 0,8 ml tirpalo.
- Pagalbinės medžiagos yra adipo rūgštis, manitolis (E 421), polisorbatas 80 (E 433), vandenilio chlorido rūgštis (E 507), natrio hidroksidas (E 524) ir injekcinis vanduo (žr. 2 skyrių „Hefiya sudėtyje yra natrio“).

Hefiya užpildyto švirkštiklio išvaizda ir jo pakuotės turinys

Hefiya 80 mg injekcinis tirpalas (injekcija) užpildytame švirkštiklyje tiekiamas kaip 0,8 ml skaidraus arba nežymiai drumsto, bespalvio arba nežymiai gelsvo tirpalo.

Hefiya tiekiamas vienkartiniame užpildytame švirkšte, kuris sumontuotas trikampio formos švirkštiklyje su permatomu langeliu ir etikete. Švirkštiklio viduje esantis švirkštas (0,8 ml tirpalo) yra pagamintas iš I tipo stiklo su nerūdijančiojo plieno 29 dydžio adata ir vidiniu guminiu adatos dangteliu (iš termoplastinio elastomero).

Dėžutėse yra 1, 2 arba 3 Hefiya užpildyti švirkštikliai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Hefiya gali būti tiekiamas užpildytame švirkšte ir užpildytame švirkštiklyje.

Registruotojas

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

Gamintojas

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Austrija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austrija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

България
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország
Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Danmark/Norge/Ísland/Sverige
Sandoz A/S
Tlf./Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 99644126

Deutschland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Nederland
Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Eesti
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Österreich
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

Polska
Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

España
Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

France
Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

România
Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Hrvatska
Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia
Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Slovenija
Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

United Kingdom (Northern Ireland)
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

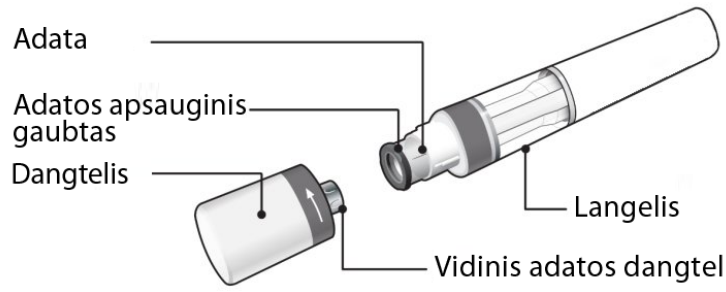
Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu/.

7. Naudojimo instrukcijos

Svarbu laikytis toliau nurodytų instrukcijų siekiant išvengti galimos infekcijos ir užtikrinti tinkamą Hefiya naudojimą.

Atidžiai perskaitykite ir įsisavinkite šias naudojimo instrukcijas bei nuosekliai jų laikykitės prieš leisdami Hefiya. Sveikatos priežiūros specialistas parodys kaip tinkamai paruošti ir pirmą kartą suleisti Hefiya naudojant Hefiya vienadozį užpildytą švirkštiklį. Jei turite klausimų, pasitarkite su savo sveikatos priežiūros specialistu.

Vienkartinis Hefiya užpildytas švirkštiklis



A pav. Hefiya švirkštiklio dalys

A pav. švirkštiklis parodytas nuėmus dangtelį. **Nenuimkite dangtelio**, kol nesate pasiruošę atlikti injekciją.

Svarbu laikytis toliau pateiktų nurodymų:

- **nenaudokite** švirkštiklio, jei pažeistas išorinės dėžutės sandariklis arba švirkštiklio sandarumas;
- laikykite švirkštiklį sandarioje išorinėje dėžutėje, kol būsite pasirengę jį naudoti;
- **niekada nepalikite** švirkštiklio be priežiūros, kai kiti asmenys gali juo naudotis;
- **nenaudokite** švirkštiklio, jei jį numetėte, jei jis atrodo pažeistas arba buvo numestas nuėmus dangtelį;
- išimkite Hefiya iš šaldytuvo 15–30 min. prieš **injekciją**, tai palengvins galimus nemalonius pojūčius;
- panaudotą švirkštiklį iš karto išmeskite. **Nenaudokite švirkštiklio pakartotinai.** Žr. **„8. Panaudotų švirkštiklių išmetimas“** šių naudojimo instrukcijų pabaigoje.

Kaip laikyti švirkštiklį

- Švirkštiklio dėžutę laikykite šaldytuve, nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje.
- Kai reikalinga, pvz., kai Jūs keliaujate, Hefiya gali būti laikomas kambario temperatūroje (iki 25 °C) daugiausia 42 dienas. Užtikrinkite, kad jis būtų apsaugotas nuo šviesos. Kai išimtas iš šaldytuvo užpildytas švirkštiklis laikomas kambario temperatūroje, jis **privalo būti sunaudotas per 42 dienas arba turi būti išmestas**, net ir tuo atveju, jei jis vėliau buvo vėl įdėtas į šaldytuvą. Jūs turite užsirašyti datą, kada užpildytas švirkštiklis pirmą kartą buvo išimtas iš šaldytuvo, bei datą, kada švirkštiklis turi būti išmestas.
- Švirkštiklį iki naudojimo laikykite gamintojo dėžutėje, kad jis būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Nelaikykite švirkštiklio itin karštoje ar šaltoje aplinkoje.
- Neužšaldykite švirkštiklio.

Hefiya ir visus vaistus laikykite vaikams nepasiekiamoje vietoje.

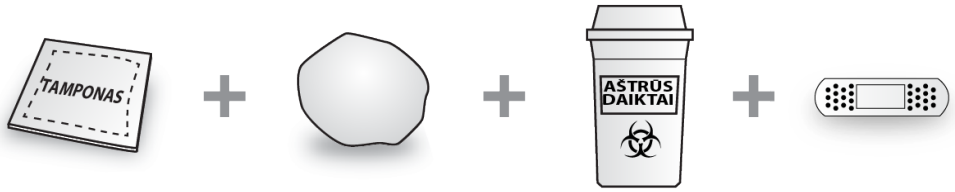
Injekcijai atlikti reikalingos priemonės

Toliau nurodytas priemones padėkite ant švaraus ir plokščio paviršiaus.
Dėžutėje yra:

- Hefiya užpildytas (-i) švirkštiklis (-iai) (žr. ***A pav.***). Kiekviename švirkštiklyje yra 80 mg / 0,8 ml adalimumabo.

Švirkštiklių dėžutėje nėra (žr. ***B pav.***):

- Alkoholiu suvilgyto tampono
- Vatos kamuolėlio arba marlės
- Aštrių atliekų talpyklos. Žr. **„8. Panaudotų švirkštiklių išmetimas“** šių naudojimo instrukcijų pabaigoje
- Lipnaus pleistro



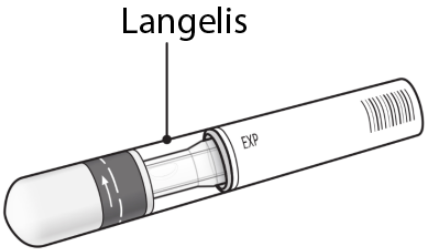
B pav. Į dėžutę neįtrauktos priemonės

Prieš injekciją

Švirkštiklio paruošimas

- Norėdami palengvinti nemalonius injekcijos pojūčius išimkite švirkštiklį iš šaldytuvo maždaug 15–30 min. prieš Hefiya injekciją, kad jis pasiektų kambario temperatūrą.
- Pažiūrėkite į langelį. Tirpalas turi būti bespalvis arba nežymiai gelsvas ir skaidrus arba nežymiai drumstas. **Nenaudokite,** jei matomos dalelės ir (arba) pakitusi spalva. Galite matyti mažų oro burbuliukų, tai normalu. Jei tirpalo išvaizda kelia abejonių, pasitarkite su vaistininku.
- Patikrinkite ant švirkštiklio nurodytą tinkamumo laiką (EXP) (žr. ***C pav.***). Nenaudokite švirkštiklio tinkamumo laikui pasibaigus.
- Nenaudokite jei pažeistas saugos sandariklis

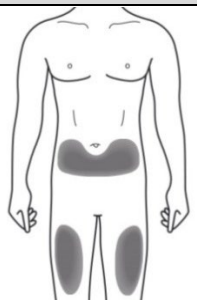
Susisiekite su vaistininku, jei švirkštiklis neatitinka aukščiau nurodytų kriterijų.



C pav. Saugos patikros prieš injekciją

1. Injekcijos vietos parinkimas

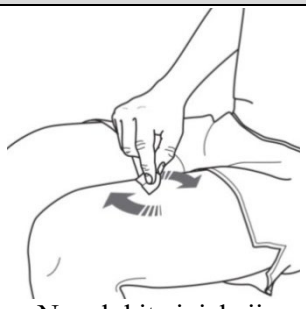
- Rekomenduojama injekcijos vieta yra priekinis šlaunų paviršius. Taip pat galima leisti į apatinę pilvo dalį, išskyrus 5 cm sritį aplink bambą (žr. ***D pav.***).
- Kiekvieną injekciją leiskite į vis kitą vietą. **Neleiskite** ten, kur oda jautri, pamėlusi, paraudusi, pleiskanojanti ar sukietėjusi. Nešvirkškite į randus ar strijas.
- Jei sergate psoriaze, **NELEISKITE** tiesiogiai į psoriatines plokšteles.



D pav. Pasirinkite injekcijos vietą

2. Injekcijos vietos nuvalymas

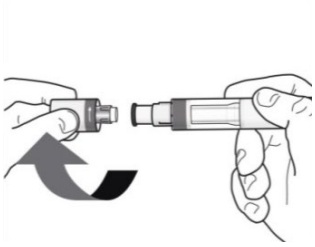
- Gerai nusiplaukite rankas muilu ir vandeniu.
- Sukamaisiais judesiais nuvalykite injekcijos vietą alkoholiu suvilgytu tamponu. Leiskite jai išdžiūti prieš injekciją (žr. ***E pav.***).
- **Nelieskite** nuvalytos srities prieš injekciją.



E pav. Nuvalykite injekcijos vietą

3.	**Švirkštiklio dangtelio nuėmimas**

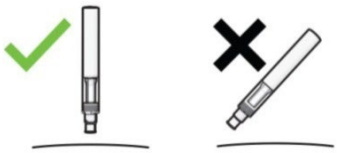
- Dangtelį nuimkite tik tada, kai būsite pasiruošę naudoti švirkštiklį.
- Atsukite dangtelį rodyklėmis nurodyta kryptimi (žr. ***F pav.***).
- Išmeskite nuimtą dangtelį. **Nemėginkite** iš naujo uždėti dangtelio.
- Nuėmę dangtelį panaudokite švirkštiklį per 5 min.
- Iš adatos gali išsiskirti keli skysčio lašeliai. Tai normalu.



F pav. Nuimkite dangtelį

4.	**Švirkštiklio laikymas**

- Švirkštiklį laikykite 90 laipsnių kampu nuvalytos injekcijos vietos atžvilgiu (žr. ***G pav.***).



Teisingai **Neteisingai**

G pav. Švirkštiklio laikymas

Injekcija

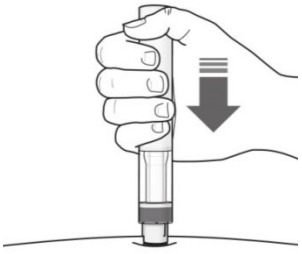
Prieš injekciją turite perskaityti šią informaciją

Injekcijos metu išgirsite **2 garsius spragtelėjimus**:
- **Pirmasis spragtelėjimas** nurodo, kad leidimas **prasidėjo**.
- Po keleto sekundžių girdimas **antrasis spragtelėjimas** nurodo, kad leidimas **beveik** baigtas.

Švirkštiklį **turite** laikyti stipriai prispaustą prie odos, kol **žalios spalvos indikatorius** užpildys langelį ir nustos judėti.

5.	**Injekcijos pradėjimas**

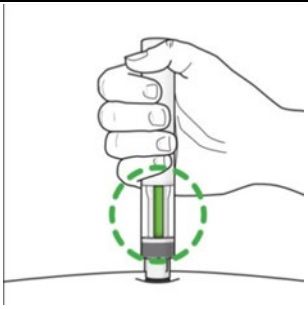
- Stipriai prispauskite švirkštiklį prie odos norėdami pradėti leidimą (žr. ***H pav.***).
- Pirmasis spragtelėjimas nurodo, kad leidimas prasidėjo.
- Švirkštiklį **toliau laikykite** stipriai prispaudę prie odos.
  Žalios spalvos indikatorius nurodo leidimo eigą.



H pav. Injekcijos pradėjimas

6. Injekcijos pabaigimas

- Palaukite, kol išgirsite antrąjį spragtelėjimą. Jis nurodo, kad leidimas beveik baigtas.
- Patikrinkite, ar žalios spalvos indikatorius užpildė langelį ir nustojo judėti (žr. ***I pav.***).
- Švirkštiklį dabar galima ištraukti.



I pav. Injekcijos pabaigimas

Po injekcijos

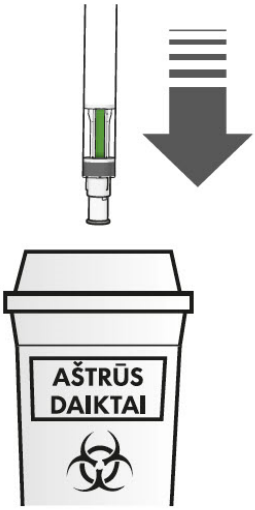
7. Patikrinkite, ar žalios spalvos indikatorius užpildė langelį (žr. ***J pav.*****):**

- Tai reiškia, kad vaistas buvo suleistas. Jei žalios spalvos indikatorius nematomas, susisiekite su gydytoju.
- Injekcijos vietoje gali būti šiek tiek kraujo. Injekcijos vietą 10 sekundžių galite prispausti vatos kamuolėliu arba marle. Injekcijos vietos netrinkite. Jei reikia, injekcijos vietą galite uždengti nedideliu pleistru.

J pav. Patikrinkite žalios spalvos indikatorių

8. Panaudotų švirkštiklių išmetimas

- Panaudotus švirkštiklius išmeskite į aštrių atliekų talpyklą (uždaromą, nepraduriamą talpyklą, žr. ***K pav.***). Dėl Jūsų ir kitų asmenų saugumo ir sveikatos, adatų ir panaudotų švirkštų niekada negalima naudoti pakartotinai.
- Neišmeskite jokių vaistų į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite gydytojo arba vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką. Visi nepanaudoti gaminiai ir atliekos turi būti išmetami pagal vietos reikalavimus.



K pav. Išmeskite panaudotą švirkštiklį

Jei turite klausimų, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, kurie žino apie Hefiya.