

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hukyndra 20 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename 0,2 ml vienadoziame užpildytame švirkšte yra 20 mg adalimumabo (*adalimumabum*).

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

### Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename ml yra 1 mg polisorbato 80.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija).

Skaidrus ir bespalvis injekcinis tirpalas.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

#### Jaunatvinis (juvenilinis) idiopatinis artritas

##### *Jaunatvinis idiopatinis poliartritas*

Hukyndra, kartu su metotreksatu skirtas pacientų nuo 2 metų amžiaus, sergančių aktyviu jaunatviniu idiopatinio poliartritu, kai atsakas į vieną ar daugiau ligą modifikuojančių vaistinių preparatų nuo reumato yra nepakankamas, gydymui. Hukyndra 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*

Hukyndra skirtas 6 metų amžiaus ir vyresnių pacientų, kuriems atsakas į įprastą gydymą buvo nepakankamas ar kurie netoleruoja įprasto gydymo, aktyvaus su entezitu susijusio artrito gydymui (žr. 5.1 skyrių).

#### Plokštelinė psoriazė vaikams

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

## Krono liga vaikams

Hukyndra skirtas 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 imunomodulatoriais, arba kurie netoleravo tokio gydymo arba tokiam gydymui buvo kontraindikacijų.

## Vaikų uveitas

Hukyndra skirtas vaikų lėtinio neinfekcinio priekinio uveito gydymui 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 Hukyndra gali pradėti ir stebėti tik gydytojas, turintis patirties diagnozuojant ir gydant ligas, kurių gydymui skirtas Hukyndra. Prieš skiriant gydymą Hukyndra, oftalmologams patariama pasitarti su tinkamu specialistu (žr. 4.4 skyrių). Hukyndra gydomiems pacientams turi būti išduota paciento primuminio kortelė.

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

Gydymo Hukyndra metu kartu turi būti skiriami vaistiniai preparatai (pvz., kortikosteroidai ir / ar imunosupresantai) optimaliomis dozėmis.

## Dozavimas

## Vaikų populiacija

### *Jaunatvinis idiopatinis artritas*

### *Jaunatvinis idiopatinis poliartritas nuo 2 metų amžiaus*

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

### **1 lentelė. Hukyndra dozavimas pacientams, sergantiems jaunatviniu idiopatinio poliartritu**

| <b>Paciento svoris</b> | <b>Dozavimo režimas</b> |
|------------------------|-------------------------|
| Nuo 10 kg iki < 30 kg  | 20 mg kas antrą savaitę |
| ≥ 30 kg                | 40 mg kas antrą savaitę |

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

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 Hukyndra dozė priklauso nuo kūno svorio (2 lentelė). Hukyndra vartojamas leidžiant po oda kas antrą savaitę.

## 2 lentelė. Hukyndra 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 Hukyndra dozė priklauso nuo kūno svorio (3 lentelė). Hukyndra vartojamas leidžiant po oda.

## 3 lentelė. Hukyndra 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 apvarstyti, ar tęsti gydymą ilgiau kaip 16 savaitių, 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.

### *Krono liga vaikams*

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

## 4 lentelė. Hukyndra dozavimas pacientams, sergantiems Krono liga

| Paciento svoris | Pradinė dozė                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Palaikomoji dozė pradedant nuo 4 savaitės |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| < 40 kg         | <ul style="list-style-type: none"><li>40 mg 0-inę savaitę ir 20 mg 2-ąją savaitę</li></ul> <p>Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, įvertinus, kad vartojant didesnę įsotinamąją dozę galima didesnė šalutinio poveikio rizika, galima vartoti tokią dozę:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>80 mg 0-inę savaitę ir 40 mg 2-ąją savaitę</li></ul>  | 20 mg kas antrą savaitę                   |
| ≥ 40 kg         | <ul style="list-style-type: none"><li>80 mg 0-inę savaitę ir 40 mg 2-ąją savaitę</li></ul> <p>Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, įvertinus, kad vartojant didesnę įsotinamąją dozę galima didesnė šalutinio poveikio rizika, galima vartoti tokią dozę:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>160 mg 0-inę savaitę ir 80 mg 2-ąją savaitę</li></ul> | 40 mg kas antrą savaitę                   |

Pacientams, kuriems nepasireiškia 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 pratęsimą pacientams, kuriems nebuvo atsako iki 12-tos gydymo savaitės. Adalimumabas nėra skirtas jaunesniems kaip 6 metų amžiaus vaikams vartoti šiai indikacijai.

#### *Vaikų uveitas*

Pacientams nuo 2-ųjų metų, sergantiems uveitu, rekomenduojama Hukyndra dozė priklauso nuo kūno svorio (5 lentelė). Hukyndra vartojamas leidžiant po oda.

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

#### **5 lentelė. Hukyndra 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 Hukyndra 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 adalimumabo įsotinosios dozės vartojimą jaunesniems kaip 6 metų vaikams nėra (žr. 5.2 skyrių).

Adalimumabas 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).

#### Inkstų ir (arba) kepenų funkcijos sutrikimas

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

#### Vartojimo metodas

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

Hukyndra tiekiamas kitokio stiprumo ir kitokiuose prietaisuose.

### **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/IV NYHA klasė) (žr. 4.4 skyrių).

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Atsekamumas

Norint pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, turi būti aiškiai užrašytas paskirto vaistinio preparato pavadinimas ir serijos numeris.

#### 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 Hukyndra būtina atidžiai stebėti dėl infekcijų, įskaitant ir tuberkuliozę. Kadangi adalimumabo eliminacija gali trukti iki keturių mėnesių, todėl visą šį laikotarpį reikia tęsti stebėjimą.

Hukyndra negalima pradėti gydyti pacientų, kuriems yra aktyvi infekcija, įskaitant lėtinę ar lokalizuotą infekciją, kol ji bus išgydyta. Pacientams, kurie buvo susidūrę su tuberkulioze ir pacientams, kurie keliavo į šalis, kuriose yra didelė rizika užsikrėsti tuberkulioze ar endeminėmis mikozėmis, tokiomis kaip histoplazmozė, kokcidiodomikozė ar blastomikozė, prieš pradedant gydymą Hukyndra turi būti atidžiai apsvaistytas šio gydymo rizika ir nauda (žr. *Kitos oportunistinės infekcijos*).

Pacientus, kuriems gydantis Hukyndra 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 vaistiniais preparatais ir, kol infekcija nebus išgydyta, Hukyndra vartojimą laikinai nutraukti. Gydytojai turi būti atsargūs, nusprendę skirti adalimumabo pacientams, kuriems praeityje buvo pasikartojanti infekcija arba būklė, didinanti polinkį į infekcijas, įskaitant ir tuos pacientus, 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 mirtys.

#### *Tuberkuliozė*

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

Visus pacientus, kuriems numatoma skirti Hukyndra, reikia ištirti dėl aktyvios ar 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 Hukyndra (žr. 4.3 skyrių).

Visose toliau aprašytose situacijose reikia kruopščiai įvertinti gydymo riziką ir naudą.

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

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

Apie profilaktinį prieštuberkuliozinį gydymą taip pat reikia pagalvoti prieš pradedant Hukyndra 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 Hukyndra arba po gydymo šiuo vaistiniu preparatu pasireiškia tuberkuliozinei infekcijai būdingų požymių / simptomų (pvz., nepraeinantis kosulys, išsekimas / sumažėjęs kūno svoris, subfebrilus karščiavimas, apatija).

#### *Kitos oportunistinės infekcijos*

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

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

#### Hepatito B reaktyvacija

Pacientams, vartojantiems TNF antagonistą, įskaitant ir adalimumabą, lėtiniais viruso nešiotojams (t. y. turintiems paviršinį antigeną), pasitaikė hepatito B reaktyvacijos atvejų. Kai kurie atvejai baigėsi mirtimi. Prieš pradėdant gydyti Hukyndra, 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 Hukyndra, 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 vaistiniais preparatais, siekiant išvengti HBV reaktyvacijos. Pacientams, kuriems nustatyta HBV reaktyvacija, gydymą Hukyndra 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 Gijeno-Bare (*Guillain-Barre*) sindromą, klinikinių požymių atsiradimu arba paūmėjimu ir (ar) šioms ligoms būdingų požymių, nustatomų radiografiniais tyrimais, atsiradimu. Gydytojas turi gerai pasvarstyti, ar skirti Hukyndra pacientams, kuriems yra ar neseniai atsirado demielinizuojančių centrinės ar periferinės nervų sistemos sutrikimų; pasireiškus kuriam nors iš šių sutrikimų, reikia apsvarstyti Hukyndra vartojimo nutraukimą. Yra žinomas ryšys tarp vidurinio uveito ir demielinizuojančių centrinės nervų sistemos sutrikimų. Pacientams, sergantiems neinfekciniu viduriniu uveitu, prieš pradėdant gydymą Hukyndra 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 adalimumabo vartojimu susijusių sunkių alerginių reakcijų. Taip pat klinikinių tyrimų metu nedažnai pasitaikė nesunkių alerginių reakcijų, susijusių su adalimumabo vartojimu. Tyrimo metu buvo pranešimų apie sunkias alergines reakcijas, įskaitant anafilaksiją, susijusių su adalimumabo vartojimu. Pasireiškus anafilaksinei ar kitokiai sunkiai alerginei reakcijai, Hukyndra 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 / makrofagų bei neutrofilų skaičiaus pokyčių.

## Piktybiniai navikai ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Klinikinių TNF antagonistų tyrimų kontroliuojamos fazės metu daugiau piktybinių ligų atvejų, įskaitant limfomą, nustatyta TNF antagonisto gavusiems pacientams, lyginant su kontrolinės grupės pacientais. Tačiau jų buvo retai. Tyrimai, kai vaistinis preparatas 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, kartais mirtinos, buvo fiksuotos tarp vaikų, paauglių ir jaunuolių (iki 22 metų amžiaus), gydytų TNF-antagonistais (kai gydymas pradėtas  $\leq 18$  metų amžiuje), įskaitant ir adalimumabą, vaistiniam preparatui jau esant rinkoje. Maždaug pusė jų buvo limfomos. Kiti atvejai buvo labai įvairūs piktybiniai susirgimai ir reti piktybiniai susirgimai, 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 hepatospleninės 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, hepatospleninės T-ląstelių limfomos atvejų pasireiškė jauniems suaugusiems pacientams, kurie uždegiminės žarnų ligos gydymui kartu vartojo azatioprino ar 6-merkaptopurino. Reikia gerai apsvarstyti galimą pavojų kartu skiriant Hukyndra su azatioprinu ar 6-merkaptopurinu. Hukyndra gydomiems pacientams atmesti hepatospleninės T-ląstelių limfomos atsiradimo rizikos negalima (žr. 4.8 skyrių).

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

Prieš pradėdant gydyti Hukyndra ir gydymo metu, visus pacientus, ir ypač tuos, kurie anksčiau buvo intensyviai gydomi imunosupresantais, ar pacientus, sergančius psoriaze, kuriems buvo skiriamas psoraleno ir švitinimo ultravioletiniais A spinduliais (angl. *Psoralen plus ultraviolet light A, PUVA*) gydymas, reikia ištirti dėl nemelanominio odos vėžio. Yra duomenų apie melanomą ir Merkelio ląstelių karcinomą pacientams, gydytiems TNF-antagonistais, taip pat ir adalimumabu (žr. 4.8 skyrių).

Tiriamąjį klinikinį tyrimą, kuriame buvo vertinamas kito TNF-antagonisto infliksimabo naudojimas pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkia lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) forma, buvo gauta pranešimų apie didesnę piktybinių navikų, dažniausiai plaučių ar galvos bei kaklo srities, atvejų skaičių tarp infliksimabu gydytų pacientų, 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 piktybiniais navikais, reikia atsargiai skirti bet kuriuos 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 sklerozuojančiu 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 aplastinę anemiją, gydant TNF-antagonistais. Gydant adalimumabu buvo stebima nepageidaujamų reiškinių hematologinėje sistemoje, įskaitant ir mediciniškai reikšmingą citopeniją (pvz., trombocitopeniją, leukopeniją). Visiems pacientams, vartojantiems Hukyndra, reikia patarti, kad jie skubiai kreiptųsi į gydytoją tuo atveju, jei jiems atsirastų įtariamų kraujo diskrazijų požymių ar simptomų (pvz., užsitęsęs karščiavimas, mėlynių atsiradimas, kraujavimas, blyškumas). Gydymą Hukyndra reikia nutraukti pacientams, kuriems patvirtinta reikšminga hematologinė patologija.

### Vakcinacija

Panašus antikūnų atsakas į vakcinaciją standartine 23-valente pneumokokine vakcina ir gripo viruso trivalente vakcina buvo stebimas su 226 suaugusiais asmenimis, sergančiais reumatoidiniu artritu, kurie buvo gydomi adalimumabu arba placebo, atlikto tyrimo metu. Nėra duomenų apie antrinę infekcijos perdavimą su gyvomis vakcinomis adalimumabu gydomiems pacientams.

Prieš pradėdant gydymą Hukyndra vaikams, jeigu įmanoma, rekomenduojama atlikti visus skiepus, numatytus galiojančioje skiepų programoje.

Pacientai, vartojantys Hukyndra, 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 antagonistų klinikinių tyrimų metu buvo pastebėtas stazinio širdies nepakankamumo paūmėjimas ir padidėjęs mirtingumas nuo jo. Pacientams, vartojantiems adalimumabo, taip pat pastebėti stazinio širdies nepakankamumo paūmėjimo atvejai. Hukyndra reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra nesunkus širdies nepakankamumas (I/II NYHA klasė). Hukyndra 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 Hukyndra reikia nutraukti.

### Autoimuniniai procesai

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

### Biologinių LMARV ar TNF antagonistų vartojimas kartu

Klinikinių tyrimų metu, kai anakinra buvo vartotas kartu su kitu TNF antagonistu, etanerceptu, stebėta sunkių infekcijų be papildomos klinikinės naudos, lyginant su vien etanercepto vartojimu. Dėl nepageidaujamo reiškinio, stebėto 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 ar abataceptu) arba kitais TNF-antagonistais nerekomenduojamas, remiantis galima infekcijų rizika, tarp jų ir sunkių infekcijų, o taip pat dėl kitų galimų farmakologinių sąveikų (žr. 4.5 skyrių).

## Chirurgija

Yra mažai chirurginių procedūrų saugumo patirties pacientams, gydomiems adalimumabu. Jeigu yra suplanuota chirurginė procedūra, reikia atkreipti dėmesį į ilgą adalimumabo pusinės eliminacijos laiką. Pacientas, vartojantis Hukyndra, ir kuriam tuo metu yra reikalinga chirurginė intervencija, turi būti atidžiai stebimas dėl galimų infekcijų, ir joms pasireiškus, turi būti imtasi atitinkamų priemonių. Yra mažai saugumo patirties pacientams, kuriems vartojant adalimumabo, buvo atliekama artroplastika.

## Plonosios žarnos obstrukcija

Tai, kad negaunamas atsakas gydant Krono ligą, gali rodyti, kad yra fiksuota fibrozinė striktūra, dėl kurios gali reikėti gydyti chirurginiu būdu. Turimi duomenys rodo, kad adalimumabo vartojimas striktūrų 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 mirė. Gydant senyvus žmones ypatingas dėmesys turi būti skiriamas infekcijų rizikai.

## Vaikų populiacija

Žr. pirmiau pateiktą poskyrį „Vakcinacija“.

## Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato 0,2 ml dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Kiekviename šio vaistinio preparato užpildytame švirkšte yra 0,2 mg polisorbato 80, tai atitinka 1 mg/ml. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Adalimumabas buvo tirtas pacientams, sirgusiems reumatoidiniu artritu, jaunatviniu idiopatinio poliartritu ir psoriazinio artritu ir vartojusiems jį monoterapijai bei kartu su metotreksatu. Lyginant su adalimumabo monoterapija, antikūnų susidarė mažiau, kai šio vaistinio preparato 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**

### Vaisingos moterys

Vaisingos moterys turi vartoti adekvačią kontracepciją nėštumui išvengti Hukyndra vartojimo metu ir dar mažiausiai 5 mėnesius po paskutiniosios šio vaistinio preparato dozės.

### Nėštumas

Dideliam skaičiui (maždaug 2100) prospektyviai surinktų nėštumo atvejų, kai nėštumo metu buvo vartojamas adalimumabas ir nėštumas baigėsi gyvagimio gimimu su žinoma jo sveikatos būkle,

įskaitant daugiau kaip 1500 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. Pirminė vertinamoji baigtis 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 (ŠS) – 1,31; 95 % PI – 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 ŠS – 1,14; 95 % PI – 0,31–4,16). Bendrai vertinant RA ir KL sergančias moteris, koreguotas ŠS (atsižvelgiant į skirtumus pradinio vertinimo metu) buvo 1,10 (95 % PI – 0,45–2,73). Nebuvo nustatyta aiškių skirtumų, vertinant adalimumabu gydytų moterų ir negydytų moterų antrines vertinamąsias baigtis: spontaniškus persileidimus, nereikšmingas anomalijas, priešlaikinius gimdymus, naujagimių svorį ir sunkias ar oportunistines infekcijas. Nebuvo pranešta apie neigiamus 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 TNF- $\alpha$  slopinimo gali sutrikdyti normalų naujagimių imuninį atsaką. Adalimumabą nėštumo metu galima vartoti, tik jei būtinai reikia.

Adalimumabas gali prasiskverbti per placenta 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 Hukyndra galima vartoti žindymo laikotarpiu.

### Vaisingumas

Ikiklinikinių duomenų apie adalimumabo poveikį vaisingumui nėra.

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Hukyndra gali nežymiai veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Svaigimas ir regos sutrikimas gali atsirasti vartojant Hukyndra (žr. 4.8 skyrių).

## **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

### Saugumo duomenų santrauka

Iki 60 mėnesių trukmės ar ilgesnių kontroliuojamų pagrindinių tyrimų ir atviros fazės tyrimų metu adalimumabas buvo tirtas su 9506 pacientais. Į šiuos tyrimus buvo įtraukti pacientai, sergantys reumatoidiniu artritu, su trumpalaike ir užsitęsusia ligos eiga, jaunatviniu idiopatinu artritu

(jaunatvinių idiopatinį poliartritą ir su entezitu susijusiu artritu), o taip pat pacientai, sergantys ašiniu spondiloartritu (ankilozuojančiu spondilitu, ašiniu spondiloartritu be radiologinių AS požymių), psoriazinį artritą, Krono ligą, opinį kolitą, psoriazę, supūliavusiu hidradenitu ir uveitu. Į pagrindinius kontroliuojamus tyrimus buvo įtraukti 6089 pacientai, gavę adalimumabo, ir 3801 pacientai, gydyti placebo ar aktyviu palyginamuoju 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 vaistinį preparatą.

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 adalimumabo 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 adalimumabo 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 mielinio dangalo nykimo reiškinius bei pranešimus apie vilkligę, su vilklige susijusias būkles ir Stivenso-Džonsono (angl. *Stevens-Johnson*) sindromą.

#### Vaikų populiacija

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

#### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau pateiktas nepageidaujamų reakcijų sąrašas yra pagrįstas klinikinių tyrimų patirtimi bei patirtimi, įgyta vaistinį preparatą pateikus į rinką. Reakcijos yra išvardytos toliau pateiktoje 6 lentelėje pagal organų sistemų klases ir dažnį: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas ( $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ); nedažnas ( $\geq 1/1\,000$  iki  $< 1/100$ ); retas ( $\geq 1/10\,000$  iki  $< 1/1\,000$ ) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. Išvardyti 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.

#### **6 lentelė. Nepageidaujamas poveikis**

| Organų sistemų klasė        | Dažnis       | Nepageidaujama reakcija                                                                                                                                                   |
|-----------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekcijos ir infestacijos* | Labai dažnas | Kvėpavimo takų infekcijos (įskaitant apatinių ir viršutinių kvėpavimo takų infekciją, pneumoniją, sinusitą, faringitą, nazofaringitą ir herpes viruso sukeltą pneumoniją) |

|                                                                               |                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                               | Dažnas           | Sisteminės infekcijos (įskaitant sepsį, kandidozę ir gripą),<br>virškinimo trakto infekcijos (įskaitant virusinį gastroenteritą),<br>odos ir minkštųjų audinių infekcijos (įskaitant paronichiją, celiulitą, impetigo, nekrotizuojantį fasciitą ir juostinę pūslelinę),<br>ausų infekcijos,<br>burnos ertmės infekcijos (įskaitant <i>herpes simplex</i> , burnos ertmės <i>herpes</i> ir dantų infekcijas),<br>lytinių takų infekcijos (įskaitant vulvovaginalinę grybelinę infekciją),<br>šlapimo takų infekcijos (įskaitant pielonefritą),<br>grybelinės infekcijos, sąnarių infekcijos |
|                                                                               | Nedažnas         | Neurologinės infekcijos (įskaitant virusinį meningitą),<br>oportunistinės infekcijos ir tuberkuliozė (įskaitant kokcidioidomikozę, histoplazmozę ir <i>mycobacterium avium</i> komplekso infekcijas),<br>bakterinės infekcijos,<br>akių infekcijos, divertikulitas <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)* | Dažnas           | Odos vėžys, išskyrus melanomą (įskaitant bazalinių ląstelių karcinomą ir plokščialąstelinę karcinomą),<br>Gerybinis navikas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                               | Nedažnas         | Linfoma**,<br>solidinis organo navikas (įskaitant krūtų vėžį, plaučių naviką ir skydliaukės naviką),<br>melanoma**                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                               | Retas            | Leukemija <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                                               | Dažnis nežinomas | Hepatospleninė T-ląstelių limfoma <sup>1)</sup> ,<br>Merkelio ląstelių karcinoma (neuroendokrininė odos karcinoma) <sup>1)</sup> ,<br>Kapoši sarkoma                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai*                                       | Labai dažnas     | Leukopenija (įskaitant neutropeniją ir agranulocitozę),<br>anemija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                               | Dažnas           | Leukocitozė, trombocitopenija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                               | Nedažnas         | Idiopatinė trombocitopeninė purpura                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                                               | Retas            | Pancitopenija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Imuninės sistemos sutrikimai*                                                 | Dažnas           | Padidėjusio jautrumo reakcijos,<br>alergijos (įskaitant sezonines alergijas)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                               | Nedažnas         | Sarkoidozė <sup>1)</sup> , vaskulitas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                               | Retas            | Anafilaksija <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Metabolizmo ir mitybos sutrikimai                                             | Labai dažnas     | Lipidų kiekio padidėjimas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                               | Dažnas           | Hipokalemija, šlapimo rūgšties kiekio padidėjimas, nenormalus natrio kiekis kraujyje, hipokalcemija, hiperglikemija, hipofosfatemija, dehidratacija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Psichikos sutrikimai                                                          | Dažnas           | Nuotaikos svyravimai (įskaitant depresiją),<br>nerimas,<br>nemiga                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Nervų sistemos sutrikimai*                                                    | Labai dažnas     | Galvos skausmas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                               | Dažnas           | Parestezijos (įskaitant hipesteziją), migrena,<br>nervinių šaknelių užspaudimas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

|                                                                 |                  |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                 | Nedažnas         | Galvos smegenų kraujagyslių sutrikimas <sup>1)</sup> , drebėjimas, neuropatija                                                                                                                                                                                           |
|                                                                 | Retas            | Išsėtinė sklerozė, mielininio dangalo sutrikimai (pvz., optinis neuritas, Gijeno-Bare ( <i>Guillain-Barre</i> ) sindromas) <sup>1)</sup>                                                                                                                                 |
| Akių sutrikimai                                                 | Dažnas           | Regėjimo blogėjimas, konjunktyvitas, blefaritas, akių tinimas                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                 | Nedažnas         | Dvejinimasis akyse                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Ausų ir labirintų sutrikimai                                    | Dažnas           | Svaigimas                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                 | Nedažnas         | Kurtumas, ūžesys                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Širdies sutrikimai*                                             | Dažnas           | Tachikardija                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                                 | Nedažnas         | Miokardo infarktas <sup>1)</sup> , aritmija, stazinis širdies nepakankamumas                                                                                                                                                                                             |
|                                                                 | Retas            | Širdies sustojimas                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Kraujagyslių sutrikimai                                         | Dažnas           | Hipertenzija, karščio bangos, hematomos                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                 | Nedažnas         | Aortos aneurizma, arterijų nepraeinamumas, tromboflebitas                                                                                                                                                                                                                |
| Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai* | Dažnas           | Astma, dusulys, kosulys                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                 | Nedažnas         | Plaučių embolija <sup>1)</sup> , intersticinė plaučių liga, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, pneumonitas, skystis pleuroje <sup>1)</sup>                                                                                                                                 |
|                                                                 | Retas            | Plaučių fibrozė <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                            |
| Virškinimo trakto sutrikimai                                    | Labai dažnas     | Pilvo skausmas, pykinimas ir vėmimas                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                 | Dažnas           | kraujavimas iš VT, dispepsija, gastroezofaginio reflukso liga, sausumo sindromas                                                                                                                                                                                         |
|                                                                 | Nedažnas         | Pankreatitas, rijimo sutrikimas, veido edema                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                                 | Retas            | Žarnyno perforacija <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                        |
| 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 <sup>1)</sup> , autoimuninis hepatitas <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                  |
|                                                                 | Dažnis nežinomas | Kepenų nepakankamumas <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                      |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai                             | Labai dažnas     | Išbėrimas (įskaitant ir besilupantį išbėrimą)                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                 | Dažnas           | Psoriazės pablogėjimas arba naujas proveržis (įskaitant delnų ir pėdų pustulinę psoriazę) <sup>1)</sup> , dilgėlinė, kraujosruvos (įskaitant ir purpurą), dermatitas (įskaitant egzemą), nagų lūžinėjimas, padidėjęs prakaitavimas, alopecija <sup>1)</sup> , niežėjimas |
|                                                                 | Nedažnas         | Naktinis prakaitavimas, randai                                                                                                                                                                                                                                           |

|                                                        |                  |                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                        | Retas            | Daugiaformė eritema, <sup>1)</sup> Stivenso-Džonsono (Stevens-Johnson) sindromas, <sup>1)</sup> angioneurozinė edema <sup>1)</sup> ,<br>odos vaskulitas <sup>1)</sup> lichenoidinė odos reakcija <sup>1)</sup>                          |
|                                                        | Dažnis nežinomas | Dermatomiozito simptomų pablogėjimas <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                      |
| Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai      | Labai dažnas     | Kaulų ir raumenų skausmai                                                                                                                                                                                                               |
|                                                        | Dažnas           | Raumenų spazmai (įskaitant kraujo kreatinfosfokinazės kiekio padidėjimą)                                                                                                                                                                |
|                                                        | Nedažnas         | Rabdomiolizė,<br>sisteminė raudonoji vilkligė                                                                                                                                                                                           |
|                                                        | Retas            | I vilkligę panašus sindromas <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                              |
| Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai                      | Dažnas           | Inkstų 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 <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                    |
|                                                        | Nedažnas         | Uždegimas                                                                                                                                                                                                                               |
| Tyrimai*                                               | Dažnas           | Koaguliacijos ir kraujavimo laiko sutrikimai (įskaitant pailgėjusį aktyvintą dalinį tromboplastino laiką),<br>teigiami autoantikūnų tyrimai (įskaitant antikūnus prieš dvigrandę DNR), laktatdehidrogenazės kiekio kraujyje padidėjimas |
|                                                        | Dažnis nežinomas | Padidėjęs kūno svoris <sup>2)</sup>                                                                                                                                                                                                     |
| Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos | Dažnas           | Pablogėjęs gijimas                                                                                                                                                                                                                      |

\* daugiau informacijos pateikta 4.3, 4.4 ir 4.8 skyriuose.

\*\* įskaitant atvirus testinius tyrimus.

<sup>1)</sup> įskaitant duomenis, gautus iš spontaninių pranešimų;

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

## 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 infekcijų dažnis buvo 1,51 atvejo per paciento metus adalimumabo vartojusiems ir 1,46 atvejo per paciento metus vartojusiems placebo 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 metus adalimumabu gydytiems ir 0,03 atvejo per paciento metus vartojusiems placebo ir aktyvią kontrolę pacientams.

Kontroliuojamų ir atviros fazės suaugusiųjų ir vaikų tyrimų, atliktų su adalimumabu, metu buvo stebėtos sunkios infekcijos (įskaitant mirtinas infekcijas, kurios pasitaikė retai), tarp jų buvo stebimi tuberkuliozės atvejai (įskaitant miliarinę ir ekstrapulmoninės lokalizacijos tuberkuliozę) ir invazinės oportunistinės infekcijos (pvz., diseminuota ar ekstrapulmoninė histoplazmozė, blastomikozė, kokcidiodomikozė, pneumocistinė infekcija, kandidozė, 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*

Vykdamas adalimumabo tyrimą su jaunatviniu idiopatinio artritu (jaunatviniu idiopatinio poliartritu ir su entezitu susijusiu artritu) sergančiais pacientais, piktybinių navikų nebuvo stebėta 249 pediatriiniams pacientams, per 655,6 paciento metus. Be to, adalimumabo tyrimų vaikams, sergantiems Krono liga, metu nebuvo stebėta jokių piktybinių susirgimų 192 vaikams per 498,1 paciento metus. Adalimumabo tyrimo su vaikais, sergančiais lėtine plokšteline psoriaze, metu 77 pacientams vaikams per 80,0 paciento metų nebuvo stebėta jokių piktybinių ligų. Adalimumabo tyrimų vaikams, sergantiems uveitu, metu nebuvo stebėta jokių piktybinių susirgimų 60 vaikų per 58,4 pacientų 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 ir nemelanominio odos vėžio dažnis buvo (95 % pasikliautinis intervalas) 6,8 (4,4; 10,5) per 1000 paciento metų, tarp 5291 adalimumabu gydomų pacientų, lyginant su dažniu 6,3 (3,4; 11,8) per 1000 paciento gyvenimo metų tarp 3444 kontrolinės grupės pacientų (vidutinė gydymo adalimumabu trukmė buvo 4,0 mėnesiai, o kontrolinės grupės pacientų – 3,8 mėnesio). Nemelanominio odos vėžio dažnis (95 % pasikliautinis intervalas) buvo 8,8 (6,0; 13,0) per 1000 paciento metų tarp adalimumabu gydytų pacientų ir 3,2 (1,3; 7,6) per 1000 paciento metų tarp kontrolinės grupės pacientų. Kitų odos vėžio formų, plokščialąstelinės karcinomos atvejų dažnis (95 % pasikliautinis intervalas) buvo 2,7 (1,4; 5,4) per 1000 paciento metų tarp adalimumabu gydytų pacientų ir 0,6 (0,1; 4,5) per 1000 paciento metų tarp kontrolinės grupės pacientų. Limfomų dažnis (95 % pasikliautinis intervalas) buvo 0,7 (0,2; 2,7) per 1000 paciento metų tarp adalimumabu gydytų pacientų ir 0,6 (0,1; 4,5) per 1000 paciento metų tarp kontrolinės grupės pacientų.

Kartu apibendrinant šių tyrimų kontroliuojamųjų dalių ir tebevykstančių bei baigtų atvirų tęstinių tyrimų, kurių vidutinė trukmė yra maždaug 3,3 metai, duomenis, įskaitant 6427 pacientus ir daugiau kaip 26439 paciento gydymo metų, stebėtas kitokių, nei limfoma, piktybinių navikų ir nemelanominio odos vėžio dažnis buvo apie 8,5 per 1000 paciento metų. Stebėtas nemelanominio odos vėžio dažnis yra apie 9,6 per 1000 paciento metų, o limfomų dažnis yra apie 1,3 per 1000 paciento metų.

Pateikus vaistinį preparatą į rinką nuo 2003 m. sausio iki 2010 m. gruodžio mėn., daugiausiai reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams spontaniškai stebėtų piktybinių procesų dažnis buvo apie 2,7 per 1000 paciento gydymo metų. Spontaniškai stebėtas nemelanominio odos vėžio ir limfomų dažnis buvo, atitinkamai, apie 0,2 ir 0,3 per 1000 paciento gydymo metų (žr. 4.4 skyrių).

Po to, kai vaistinį preparatą pateikė į rinką, retai gauta pranešimų apie hepatospleninės T-ląstelių limfomos atvejus adalimumabu gydomiems pacientams (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 testai dėl autoantikūnų buvo neigiami, po 24 savaičių 11,9 % vartojusių adalimumabą ir 8,1 % vartojusių placebo ir aktyvią kontrolę nustatyti teigiami autoantikūnų titrai. Visų reumatoidinio artrito ir psoriazinio artrito tyrimų metu dviems pacientams iš 3 441 vartojusio adalimumabo pasireiškė klinikinių požymių, atitinkančių naujai prasidėjusį į vilkligę panašų sindromą. Paciento 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 psoriazinu artritu sergantiems pacientams, kurių liga buvo kontroliuojama nuo 4 iki 104 savaičių, ALT aktyvumo padidėjimas  $\geq 3 \times \text{VNR}$  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 idiopatinu poliartritu, ir 6–17 metų pacientais, sergančiais su entezitu susijusiu artritu, ALT aktyvumo padidėjimas  $\geq 3 \times \text{VNR}$  pasireiškė 6,1 % adalimumabu gydytų pacientų ir 1,3 % kontroliniu metodu gydytų pacientų. Dauguma atvejų ALT aktyvumas padidėjo tuomet, kai kartu buvo skiriama metotreksato. Nebuvo nustatyta ALT aktyvumo padidėjimo  $\geq 3 \times \text{VNR}$  III fazės adalimumabo tyrimuose pacientams, sergantiems jaunatviniu idiopatinu poliartritu, kurių amžius buvo nuo 2 iki < 4 metų.

Kontroliuojamų III fazės adalimumabo klinikinių tyrimų Krono liga ir opinis kolitas sergantiems pacientams, kurių liga buvo kontroliuojama nuo 4 iki 52 savaičių, ALT aktyvumo padidėjimas  $\geq 3 \times \text{VNR}$  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 aktyvumas  $\geq 3 \times \text{VNR}$  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  $\geq 3 \times \text{VNR}$  pasireiškė 1,8 % adalimumabu gydytų pacientų ir 1,8 % palyginamuoju metodu gydytų pacientų.

Vaikams, sergantiems plokšteline psoriaze, adalimumabo III fazės tyrimo metu ALT aktyvumo padidėjimo  $\geq 3 \times \text{VNR}$  nepastebėta.

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 placebo iki 80 savaičių, ekspozicijos medianai esant 166,5 dienos, kai buvo skiriamas adalimumabas, ir 105,0 dienos, kai buvo skiriamas placebo, nustatytas ALT aktyvumo padidėjimas,  $\geq 3 \times \text{VNR}$ , 2,4 % adalimumabu gydytų pacientų ir 2,4 % pacientų iš kontrolinės grupės.

Klinikiniame tyrime dalyvavusiems pacientams, įtrauktiems pagal visas indikacijas, stebimas ALT aktyvumo padidėjimas buvo be simptomų, beveik visais atvejais laikinas ir tęsiant gydymą išnyko. Tačiau vaistinių preparatų pateikus 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 / 6-merkaptopurinu

Suaugusiųjų Krono ligos tyrimai parodė, kad skiriant kombinuotą gydymą adalimumabu kartu su azatioprinu / 6-merkaptopurinu, su piktybinėmis ligomis ir sunkiomis infekcijomis susijusių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis buvo didesnis nei skiriant vien adalimumabo.

### 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 dozės 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- $\alpha$* ) inhibitorius, ATC kodas – L04AB04.

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

### Veikimo mechanizmas

Adalimumabas specifiskai jungiasi prie TNF ir neutralizuoja 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<sub>50</sub> – 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 požymiai.

Po gydymo adalimumabu CRB koncentracijos greitas mažėjimas buvo stebimas jaunatviniu idiopatinio 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 reikšmingą TNF $\alpha$  išsiskyrimo sumažėjimą. Žarnyno gleivinės endoskopiniai tyrimai parodė, kad adalimumabu gydomiems pacientams vyksta gleivinės gijimas.

## Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

### *Suaugusiųjų reumatoidinis artritas*

Visų reumatoidinio artrito klinikinių tyrimų metu adalimumabas buvo tirtas daugiau kaip 3000 pacientų. Adalimumabo veiksmingumas ir saugumas buvo vertinamas penkių randomizuotų dvigubai koduotų ir gerai kontroliuojamų tyrimų metu. Kai kurie pacientai buvo gydyti iki 120 mėnesių.

I RA tyrimo metu tirtas 271 pacientas ( $\geq 18$  metų), kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus reumatoidinis artritas ir gydymas bent vienu ligą modifikuojančiu vaistiniu preparatu 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 placebo buvo skiriami kas antrą savaitę 24 savaites.

**II RA tyrimo metu vertinti 544 pacientai ( $\geq 18$  metų), kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus reumatoidinis artritas, kuriems gydymas bent vienu ligą modifikuojančiu vaistiniu preparatu nuo reumato buvo neefektyvus** I, II ir III RA tyrimų vertinamoji baigtis ir antrinė IV RA tyrimo vertinamoji baigtis buvo nustatyti pacientų dalį (procentais), kuriems pasiekiamas ACR 20 atsakas 24-ąją ar 26-ąją savaitę. Pirminė V RA tyrimo vertinamoji baigtis buvo nustatyti pacientų dalį (procentais), kuriems pasiekiamas ACR 50 atsakas 52-ąją savaitę. III ir V RA tyrimai turėjo papildomą pirminę vertinamąją baigtį – 52-ąją savaitę įvertinti ligos progresavimo lėtėjimą (nustatytą remiantis rentgenologiniais tyrimais). III RA tyrimo pirminė vertinamoji baigtis 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 7 lentelėje.

**7 lentelė. ACR atsakas placebo kontroliuojamų tyrimų metu (pacientų dalis procentais)**

| Atsakas | I RA tyrimas <sup>a**</sup>             |                                                           | II RA tyrimas <sup>a**</sup> |                                      | III RA tyrimas <sup>a**</sup>            |                                                            |
|---------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
|         | Placebas/<br>MTX <sup>c</sup><br>n = 60 | Adalimumabas <sup>b</sup> /<br>MTX <sup>c</sup><br>n = 63 | Placebas<br>n = 110          | Adalimumabas <sup>b</sup><br>n = 113 | Placebas/<br>MTX <sup>c</sup><br>n = 200 | Adalimumabas <sup>b</sup> /<br>MTX <sup>c</sup><br>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 %                                                     |

<sup>a</sup> I RA tyrimas 24-ąją savaitę, II RA tyrimas 26-ąją savaitę, III RA tyrimas 24-ąją ir 52-ąją savaitėmis.

<sup>b</sup> 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę.

<sup>c</sup> MTX = metotreksatas.

\*\*p < 0,01 adalimumabą lyginant su placebo.

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

III RA atvirojo 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; o 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 placebo su standartiniu gydymu ( $p < 0,001$ ).

I–IV RA tyrimų metu adalimumabu gydyti pacientai pasiekė statistiškai reikšmingą ACR 20 ir 50 atsaką lyginant su placebo, 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 metotreksato monoterapijos ir adalimumabo monoterapijos 52-ąją savaitę, atsakas išliko iki 104-osios savaitės (žr. 8 lentelę).

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

| Atsakas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | MTX<br>n = 257 | Adalimumab<br>as<br>n = 274 | Adalimumabas /<br>MTX<br>n = 268 | p-<br>reikšmė <sup>a</sup> | p-<br>reikšmė <sup>b</sup> | p-<br>reikšmė <sup>c</sup> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------|----------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 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.<br>b. p-reikšmė iš porinio adalimumabo monoterapijos palyginimo su adalimumabo / metotreksato kombinuotu gydymu, naudojant Mann-Whitney U testą.<br>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 atsakas, ir 102 pacientams (60,0 %) – ACR 70 atsakas.

52 savaitę 42,9 % pacientų, gavusių kombinuotą gydymą adalimumabu / metotreksatu, pasiekė klinikinę remisiją ( $\text{DAS 28 (CRB)} < 2,6$ ), lyginant su 20,6 % pacientų, gavusių gydymą metotreksato monoterapija ir 23,4 % pacientų, gavusių gydymą adalimumabo monoterapija. Kombinuotas gydymas adalimumabu / metotreksatu buvo kliniškai ir statistiškai pranašesnis už gydymą metotreksato ( $p < 0,001$ ) ir adalimumabo ( $p < 0,001$ ) monoterapija, pasiekiant nedidelio aktyvumo ligos būklę su tais pacientais, kuriems 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 / 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 / metotreksatu gydomiems pacientams 6 ir 12 mėnesiais buvo stebimas žymiai mažesnis rentgenologinių požymių progresavimas, negu vienu metotreksatu gydomiems pacientams (žr. 9 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 adalimumabo 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  $\leq 0,5$  ar mažiau.

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

|                           | Placebas / MTX <sup>a</sup> | Adalimumabas / MTX 40 mg kas antrą savaitę | Placebas / MTX-adalimumabas / MTX (95 % pasikliautinis intervalas <sup>b</sup> ) | p-reikšmė            |
|---------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Bendrasis Sharp indeksas  | 2,7                         | 0,1                                        | 2,6 (1,4, 3,8)                                                                   | < 0,001 <sup>c</sup> |
| Erozijų indeksas          | 1,6                         | 0,0                                        | 1,6 (0,9, 2,2)                                                                   | < 0,001              |
| STS <sup>d</sup> indeksas | 1,0                         | 0,1                                        | 0,9 (0,3, 1,4)                                                                   | 0,002                |

<sup>a</sup>metotreksatas

<sup>b</sup>95 % pasikliautinieji intervalai pokyčių rodiklių skirtumams tarp metotreksato ir adalimumabo.

<sup>c</sup>Remiantis analize

<sup>d</sup>Sąnarinio tarpo susiaurėjimas

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

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

|                          | MTX<br>n = 257<br>(95 %<br>pasikliautinis<br>intervalas) | Adalimumabas<br>n = 274<br>(95 %<br>pasikliautinis<br>intervalas) | Adalimumabas / MTX<br>n = 268<br>(95 % pasikliautinis<br>intervalas) | p- reikšmė <sup>a</sup> | p- reikšmė <sup>b</sup> | p- reikšmė <sup>c</sup> |
|--------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 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                   |

<sup>a</sup>p-reikšmė iš porinio metotreksato monoterapijos palyginimo su adalimumabo / metotreksato kombinuotu gydymu, naudojant Mann-Whitney U testą.

<sup>b</sup>p-reikšmė iš porinio adalimumabo monoterapijos palyginimo su adalimumabo / metotreksato kombinuotu gydymu, naudojant Mann-Whitney U testą.

<sup>c</sup>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  $\leq 0,5$ ) procentinė dalis buvo reikšmingai didesnė kombinuoto

gydymo adalimumabu / 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 / metotreksato deriniu grupes. Atitinkamos pacientų, kuriems atliekant radiologinius tyrimus nebuvo nustatytas progresavimas, dalys 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 nustatyta pirminė 52 savaitių III RA tyrimo vertinamoji baigtis. 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 placebo, 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 (angl. *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 (angl. *functional assessment of chronic illness therapy [FACIT]*) klausimyno balus, pastebėtas visų trijų (I, III, IV RA) tyrimų, per kuriuos jis buvo vertinamas, metu.

III RA tyrimo metu, dauguma pacientų, kuriems pagerėjo fizinė funkcija ir kurie tęsė gydymą, pagerėjimą išlaikė iki 520 atvirojo gydymo fazės 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 / 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.

### *Plokštelinė psoriazė suaugusiems*

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo tiriamas atsitiktinių imčių dvigubai koduotuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo lėtine plokšteline psoriaze (apima  $\geq 10$  % KPP, o PPSI yra  $\geq 12$  arba  $\geq 10$ ) 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 atsitiktinių imčių 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 1212 pacientų. A periodo metu pacientai gavo placebo arba pradinę 80 mg adalimumabo dozę, po kurios praėjus savaitei, buvo skiriama po 40 mg vaistinio preparato kas antrą savaitę. Po 16 gydymo savaitių 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  $\geq$  PPSI 75 ir kurie A periodo metu atsitiktinės atrankos būdu buvo pakliuvę į gydymo aktyviu vaistiniu preparatu grupę, perėjo į C periodą ir, atsitiktinės atrankos būdu pakliuvo į dar 19 savaitių po 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę vartojusiųjų grupę arba placebo gavusiųjų grupę. Visose gydymo grupėse vidutinis pradinis PPSI rodiklis buvo 18,9, o

pradinis 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 placebo. Pacientai gavo placebo, 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 savaitių (pradedant praėjus savaitei po pradinės dozės paskyrimo) skiriant po 40 mg kas antrą savaitę. Nėra adalimumabo ir MTX lyginančių duomenų ilgesniam nei 16 gydymo savaitių periodui. Pacientams, kurie gavo MTX, pasiekus  $\geq$  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 %).

Visi 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. 11 ir 12 lenteles).

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

|                                                                                                           | <b>Placebas</b><br><b>N = 398</b><br><b>n (%)</b> | <b>Adalimumabas 40 mg</b><br><b>kas antrą savaitę</b><br><b>N = 814</b><br><b>n (%)</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><math>\geq</math> PPSI 75<sup>a</sup></b>                                                              | 26 (6,5)                                          | 578 (70,9) <sup>b</sup>                                                                 |
| <b>PPSI 100</b>                                                                                           | 3 (0,8)                                           | 163 (20,0) <sup>b</sup>                                                                 |
| <b>PGA: aiškus / minimalus</b>                                                                            | 17 (4,3)                                          | 506 (62,2) <sup>b</sup>                                                                 |
| <sup>a</sup> pacientų, pasiekusių PPSI 75 atsaką, procentinė reikšmė buvo apskaičiuota pagal dažnį centre |                                                   |                                                                                         |
| <sup>b</sup> $p < 0,001$ , palyginant adalimumabą ir placebo                                              |                                                   |                                                                                         |

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

|                                                                 | <b>Placebas N = 53</b><br><b>n (%)</b> | <b>MTX</b><br><b>N = 110</b><br><b>n (%)</b> | <b>Adalimumabas 40 mg</b><br><b>kas antrą savaitę</b><br><b>N = 108</b><br><b>n (%)</b> |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><math>\geq</math> PPSI 75</b>                                | 10 (18,9)                              | 39 (35,5)                                    | 86 (79,6) <sup>a, b</sup>                                                               |
| <b>PPSI 100</b>                                                 | 1 (1,9)                                | 8 (7,3)                                      | 18 (16,7) <sup>c, d</sup>                                                               |
| <b>PGA: aiškus / minimalus</b>                                  | 6 (11,3)                               | 33 (30,0)                                    | 79 (73,1) <sup>a, b</sup>                                                               |
| <sup>a</sup> $p < 0,001$ palyginant adalimumabą ir placebo      |                                        |                                              |                                                                                         |
| <sup>b</sup> $p < 0,001$ palyginant adalimumabą ir metotreksatą |                                        |                                              |                                                                                         |
| <sup>c</sup> $p < 0,01$ palyginant adalimumabą ir placebo       |                                        |                                              |                                                                                         |
| <sup>d</sup> $p < 0,05$ 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 „tinkamo 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 6 taškų PPSI rodiklio padidėjimas, lyginant su 33 savaitę), tuo tarpu tai stebėta 5 % adalimumabo 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 savaitių, 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-ųjų papildomų tęstinio tyrimo savaitių (iš viso 160 savaitių) PPSI 75 ir aiškus ar minimalus PGA atsakas buvo stebėtas atitinkamai 74,7 % ir 59,0 % pacientų. Išanalizavus pacientus, kurie iš tyrimo pasitraukė dėl nepageidaujamų reiškinių ar nepakankamo gydymo efektyvumo, ar kuriems reikėjo didinti vaistinio preparato dozę (šiems pacientams gydymas buvo vertinamas kaip neveiksmingas), PPSI 75 ir aiškus ar minimalus PGA atsakas po 108 papildomų atviro tęstinio tyrimo savaitių (iš viso 160 savaitių) buvo atitinkamai 69,6 % ir 55,7 %.

347 pacientai, kuriems buvo gautas stabilus atsakas, dalyvavo gydymo nutraukimo ar 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 „aiškų“ 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 tokie patys saugumo duomenys, kaip ir iki nutraukimo.

Pagal DLQI (angl. *Dermatology Life Quality Index*) skalę buvo stebimas reikšmingas pradinių rodiklių pagerėjimas 16 savaitę, lyginant su placebo 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 placebo gavusiųjų 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 pacientui, sergančiam 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 placebo 16 savaitių. Šešioliktoją savaitę pagal PGA (angl. *Physician Global Assessment* – bendrąjį gydytojo įvertinimą) skalę „švarias“ arba „beveik švarias“ plaštakas ir (arba) pėdas turėjo statistiškai reikšmingai daugiau pacientų, gydytų adalimumabu, lyginant su placebo vartojusiais pacientais (atitinkamai 30,6 % ir 4,3 % [ $p = 0,014$ ]).

IV psoriazės tyrimo metu buvo lyginamas adalimumabo ir placebo veiksmingumas bei saugumas 217 suaugusių 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 placebo 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. 13 lentelę). Nagų psoriazės gydymas adalimumabu buvo naudingas pacientams, kuriems kartu buvo pažeisti skirtingo dydžio odos plotai ( $KPP \geq 10\%$  (60 % pacientų),  $KPP < 10\%$  ir  $\geq 5\%$  (40 % pacientų)).



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

| Vertinamoji baigtis                                      | 16 savaitė<br>Kontroliuojama placebo |                                                 | 26 savaitė<br>Kontroliuojama placebo |                                                 | 52 savaitė<br>Atviras vartojimas               |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------|
|                                                          | Placebas<br>N = 108                  | Adalimumabas 40 mg kas antrą savaitę<br>N = 109 | Placebas<br>N = 108                  | Adalimumabas 40 mg kas antrą savaitę<br>N = 109 | Adalimumabas 40 mg kas antrą savaitę<br>N = 80 |
| ≥ mNAPSI 75 (%)                                          | 2,9                                  | 26,0 <sup>a</sup>                               | 3,4                                  | 46,6 <sup>a</sup>                               | 65,0                                           |
| PGA-F aiškus / minimalus ir ≥ 2 laipsnio pagerėjimas (%) | 2,9                                  | 29,7 <sup>a</sup>                               | 6,9                                  | 48,9 <sup>a</sup>                               | 61,3                                           |
| Bendro pirštų nagų NAPSI pokytis procentais (%)          | -7,8                                 | -44,2 <sup>a</sup>                              | -11,5                                | -56,2 <sup>a</sup>                              | -72,2                                          |
| <sup>a</sup> p < 0,001, adalimumabą lyginant su placebo  |                                      |                                                 |                                      |                                                 |                                                |

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

#### *Krono liga suaugusiesiems*

≤

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo vertinamas daugiau kaip 1500 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 placebo kontroliuojamuose tyrimuose. Buvo leista kartu vartoti pastovias aminosalicilatų, kortikosteroidų ir (ar) imunitetą moduliuojančių vaistinių 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 nebuvo 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 placebo, 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 14 lentelėje.

**14 lentelė. Pasiiekta klinikinė remisija ir atsakas (pacientų dalis procentais)**

|                             | CD I tyrimas: infliksimabo nevartoję pacientai |                                    |                                     | CD II tyrimas: infliksimabą vartoję pacientai |                                      |
|-----------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------|
|                             | Placebas<br>N = 74                             | Adalimumabas<br>80/40 mg<br>N = 75 | Adalimumabas<br>160/80 mg<br>N = 76 | Placebas<br>N = 166                           | Adalimumabas<br>160/80 mg<br>N = 159 |
| 4-ąją savaitę               |                                                |                                    |                                     |                                               |                                      |
| Klinikinė remisija          | 12 %                                           | 24 %                               | 36 %*                               | 7 %                                           | 21 %*                                |
| Klinikinis atsakas (PA-100) | 24 %                                           | 37 %                               | 49 %**                              | 25 %                                          | 38 %**                               |

Visos p-reikšmės 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 kitais TNF-antagonistais. Remisijos palaikymo ir atsako dažnis pateikti 15 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.

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

|                                                                           | Placebas       | 40 mg<br>adalimumabo kas<br>antrą savaitę | 40 mg<br>adalimumabo kas<br>savaitę |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>26-oji savaitė</b>                                                     | <b>N = 170</b> | <b>N = 172</b>                            | <b>N = 157</b>                      |
| Klinikinė remisija                                                        | 17 %           | 40 %*                                     | 47 %*                               |
| Klinikinis atsakas (PA-100)                                               | 27 %           | 52 %*                                     | 52 %*                               |
| Pacientai, remisijos metu nevartoję steroidų $\geq 90$ dienų <sup>a</sup> | 3 % (2/66)     | 19 % (11/58)**                            | 15 % (11/74)**                      |
| <b>56-oji savaitė</b>                                                     | <b>N = 170</b> | <b>N = 172</b>                            | <b>N = 157</b>                      |
| Klinikinė remisija                                                        | 12 %           | 36 %*                                     | 41 %*                               |
| Klinikinis atsakas (PA-100)                                               | 17 %           | 41 %*                                     | 48 %*                               |
| Pacientai, remisijos metu nevartoję steroidų $\geq 90$ dienų <sup>a</sup> | 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

<sup>a</sup> 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 placebo 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 iš 276 pacientų iš I CD tyrimo ir 272 iš 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 statistiškai reikšmingai pagerėjo ligai specifinio uždegiminės žarnyno ligos klausimyno (angl. *inflammatory bowel disease questionnaire [IBDQ]*) bendrasis balas atsiktikiniu būdu paskirtų gauti adalimumabo 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.

### *Uveitas suaugusiems*

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 maskuotų placebo kontroliuojamų tyrimų (UV I ir II) metu. Pacientai gavo pradinę placebo arba 80 mg 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 savaitę 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.

Pirminė 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 vaistinių preparatų, 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 placebo (žr. 16 lentelę). Abu tyrimai parodė ankstyvą ir ilgalaikį adalimumabo poveikį, palyginti su placebo, vertinant gydymo nesėkmės dažnį (žr. 1 pav.).

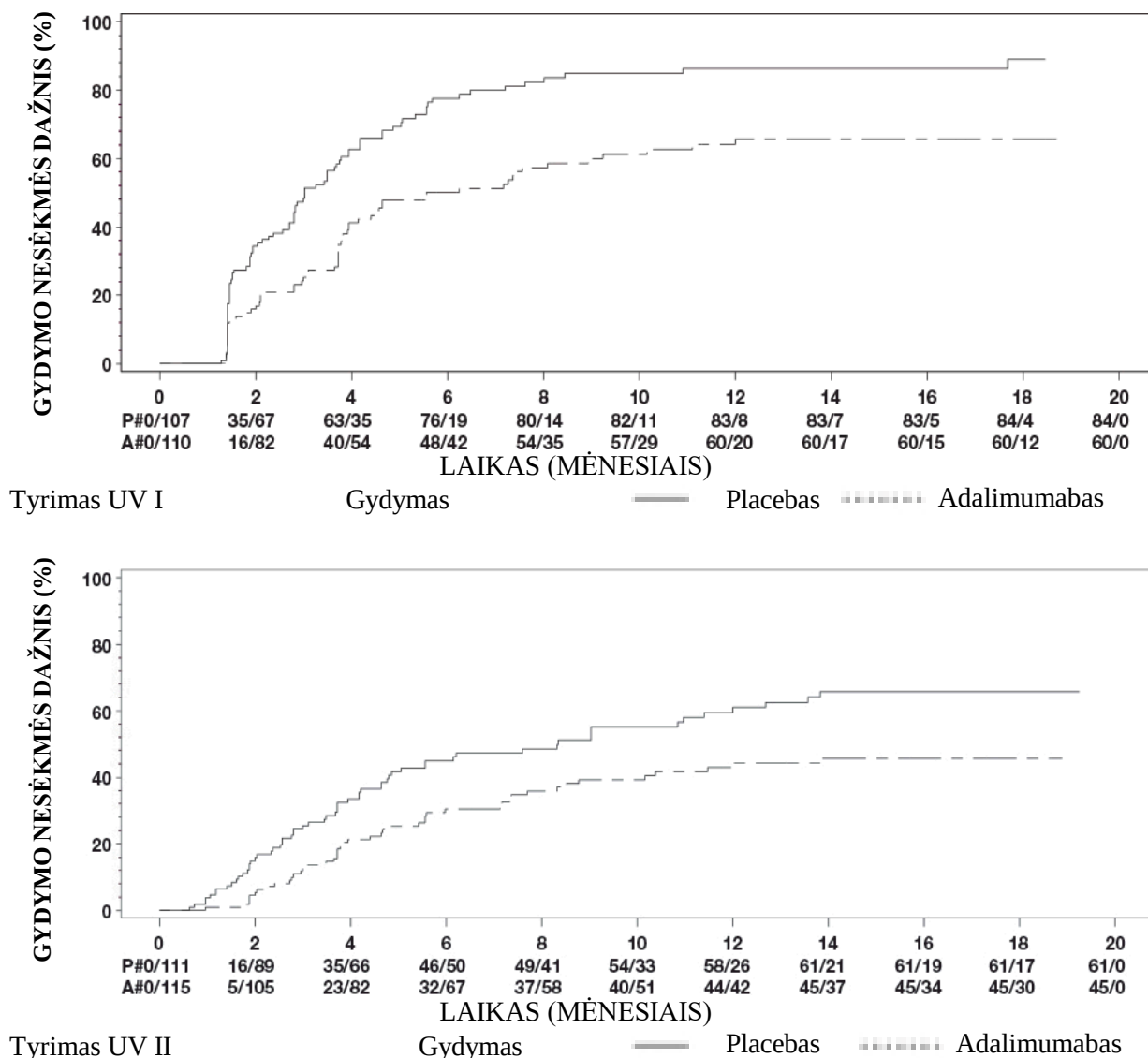
#### **16 lentelė. Laikas iki gydymo nesėkmės tyrimų UV I ir UV II metu**

| <b>Analizė gydymas</b>                                                         | <b>N</b> | <b>Nesėkmė N (%)</b> | <b>Vidutinis laikas iki nesėkmės</b> | <b>RS<sup>a</sup></b> | <b>PI 95 % RS<sup>a</sup></b> | <b>P reikšmė<sup>b</sup></b> |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------|----------------------|--------------------------------------|-----------------------|-------------------------------|------------------------------|
| <b>Laikas iki gydymo nesėkmės 6 savaitę ar po 6 savaitės tyrimo UV I metu</b>  |          |                      |                                      |                       |                               |                              |
| 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                      |
| <b>Laikas iki gydymo nesėkmės 2 savaitę ar po 2 savaitės tyrimo UV II metu</b> |          |                      |                                      |                       |                               |                              |
| Pirminė analizė (ITT)                                                          |          |                      |                                      |                       |                               |                              |
| Placebas                                                                       | 111      | 61 (55,0)            | 8,3                                  | --                    | --                            | --                           |
| Adalimumabas                                                                   | 115      | 45 (39,1)            | NA <sup>c</sup>                      | 0,57                  | 0,39, 0,84                    | 0,004                        |

Pastaba: Gydomo 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 priešasčių, kitų nei gydymo nesėkmė, buvo cenzūruojamas jų atsisakymo dalyvauti tyrime metu.

- <sup>a</sup> Rizikos santykis (RS), palyginus adalimumabą ir placebo, vertinant proporcingą šansų regresiją, kai veiksnys yra gydymas.
- <sup>b</sup> Dvipusio p reikšmė iš *log rank* testo.
- <sup>c</sup> NA = neapskaičiuojama. Mažiau nei pusei rizikos grupės asmenų nustatytas įvykis.

**1 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 (reiškinių skaičius / riziką turinčių reiškinų skaičius); A# = adalimumabas (reiškinių skaičius / riziką turinčių reiškinų skaičius)

Tyrimo UV I metu statistiškai reikšmingi skirtumai adalimumabo naudai palyginus su placebo 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 buvo neįtraukti 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 %) pacientams, kartu vartojantiems  $\leq 7,5$  mg steroidų dozę per parą, bei 178 (66,2 %) steroidų nevartojantiems pacientams, ligos pasireiškimo nebuvo (nebuvo aktyvių uždegiminių pažeidimų, PK ląstelių laispmis  $\leq 0,5+$ , SD laispmis  $\leq 0,5+$ ). 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. Bendrai, tarp pacientų, kurie pasitraukė iš tyrimo, 18 % dalyvavimą tyrime nutraukė dėl nepageidaujamų 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, skaitinėmis vertėmis vertinant spalvinį regėjimą tyrimo UV I metu ir spalvinį regėjimą, periferinį ir artimąjį regėjimą – tyrimo UV II metu.

### Imunogeniškumas

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

### Vaikų populiacija

#### *Jaunatvinis idiopatinis artritas (JIA)*

#### *Jaunatvinis idiopatinis poliartritas (JIpA)*

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

#### *JIpA I*

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

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

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

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

**18 lentelė. Pediatriinio ACR 30 atsakas JIA tyrimo metu**

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

<sup>a</sup> Ped ACR 30/50/70 atsakas 48 savaitę buvo žymiai didesnis, lyginant su placebo grupe.

<sup>b</sup> p = 0,015

<sup>c</sup> p = 0,031

Iš tų, kuriems buvo atsakas į gydymą 16-ą savaitę (n = 144), pediatriinio ACR 30/50/70/90 atsakas buvo išlaikytas iki šešerių metų trukmės atviros tęstinės tyrimo fazės metu tarp pacientų, kurie visą tyrimą gavo adalimumabo. 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.

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

**JIpA II**

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

Remiantis duomenų stebėjimo metodu, 12 savaitę ir 24 savaitę, PedACR30 atsakas atitinkamai buvo 93,5 % ir 90,0 %. Pacientų su PedACR50/70/90 santykis dvilyktą ir keturioliktą savaitę atitinkamai buvo 90,3 %/61,3 %/38,7 % ir 83,3 %/73,3 %/36,7 %. Iš tų pacientų, kuriems pasiektas atsakas (Pediatriinis ACR 30) 24 savaitę (n = 27 iš 30 pacientų), Pediatriinis ACR30 atsakas išliko ir atviros tęstinės tyrimo fazės metu iki 60 savaičių tiems pacientams, kurie visu šiuo laikotarpiu vartojo adalimumabo. Iš viso 20 pacientų buvo gydyti 60 savaičių arba ilgiau.

#### Su entezitu susijęs artritas

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo tiriami daugiacentriame atsitiktinės atrankos dvigubai koduotame tyrime, kuriame dalyvavo 46 vaikai (nuo 6 iki 17 metų amžiaus), sergantys vidutinio sunkumo su entezitu susijusiu artritu. Pacientai atsitiktiniu būdu 12 savaičių kas antrą savaitę gavo adalimumabo, skiriant jo 24 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto dozę (iki maksimalios 40 mg dozės), arba placebą. Po dvigubai koduoto laikotarpio sekė atviros tyrimo laikotarpis, kurio metu iki papildomų 192 savaičių pacientams buvo skiriamas adalimumabas po 24 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto iki maksimalios 40 mg dozės kas antrą savaitę, suleidžiant po oda. Pirminė vertinamoji baigtis buvo procentinis pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 12-osios savaitės, nustatant, kiek aktyvių sąnarių buvo pažeista artrito (sąnariai patinę ne dėl deformacijos arba sąnariai, netekę judrumo, kartu su skausmu ir (arba) padidėjusiu jautrumu). Adalimumabo vartojusiems pacientams pirminės vertinamosios baigties procentinio sumažėjimo vidurkis buvo -62,6 % (procentinio pokyčio mediana -88,9 %), lyginant su -11,6 % rodikliu (procentinio pokyčio mediana -50,0 %) placebą vartojusiems pacientams. Aktyvių artrito pažeistų sąnarių skaičiaus sumažėjimas išliko per atvirą tyrimo laikotarpį iki 156-osios tyrimo savaitės 26 iš 31 (84 %) adalimumabo vartojusių pacientų, kurie toliau dalyvavo tyrime. Nors duomenys nebuvo statistiškai reikšmingi, daugumai pacientų buvo pastebėtas klinikinis antrinių vertinamųjų baigčių, tokių, kaip entezito pažeistų sričių, jautrių sąnarių skaičiaus, patinusių sąnarių skaičiaus, Pediatriinio ACR 50 atsako ir Pediatriinio ACR 70 atsako, pagerėjimas.

#### Plokštelinė psoriazė vaikams

Adalimumabo veiksmingumas buvo vertintas atsitiktinių imčių dvigubai koduotame kontroliuojamajame tyrime su 114 pacientų vaikų nuo 4 metų amžiaus, sergančių sunkia lėtine plokšteline psoriaze (apibrėžta pagal bendrąjį gydytojo įvertinimą (angl. *Physicians global assessment* – PGA)  $\geq 4$  balais arba kai įtraukta  $> 20$  % kūno paviršiaus ploto, arba įtraukta  $> 10$  % kūno paviršiaus ploto su labai storais pakenkimais, arba psoriazės ploto ir sunkumo indeksas (PPSI) (angl. *Psoriasis Area and Severity Index*)  $\geq 20$  ar  $\geq 10$ , 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 adalimumabo 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 po 0,1–0,4 mg/kg vieną kartą per savaitę (iki 25 mg). 16-ąją savaitę teigiamas atsakas (pvz., PPSI 75) nustatytas didesniai skaičiui atsitiktinai atrinktų pacientų, vartojusių adalimumabo 0,8 mg/kg, negu atsitiktinai atrinktų pacientų, vartojusių 0,4 mg/kg kas antrą savaitę ar gavusių MTX.

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

|                                                                | MTX <sup>a</sup><br>N = 37 | Adalimumabas 0,8 mg/kg kas<br>antrą savaitę<br>N = 38 |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------|
| PPSI 75 <sup>b</sup>                                           | 12 (32,4 %)                | 22 (57,9 %)                                           |
| PGA: švaru / minimalus pakenkimas <sup>c</sup>                 | 15 (40,5 %)                | 23 (60,5 %)                                           |
| <sup>a</sup> MTX = metotreksatas                               |                            |                                                       |
| <sup>b</sup> p = 0,027, adalimumabas 0,8 mg/kg lyginant su MTX |                            |                                                       |
| <sup>c</sup> p = 0,083, adalimumabas 0,8 mg/kg lyginant su MTX |                            |                                                       |

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

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

### *Krono liga vaikams*

Adalimumabas buvo vertintas daugiacentriame atsitiktinių imčių dvigubai koduotame klinikiniame tyrime, skirtame įvertinti išotino 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 imunomodulatorius). Tiriamiesiems taip pat anksčiau galėjo nebūti atsako į infliksimabą arba jie galėjo jo netoleruoti. Visi dalyvaujantys tyrime gavo atvirąjį išotinąjį gydymą nuo kūno masės priklausančiomis dozėmis: pacientai, sveriantys ≥ 40 kg: 160 mg 0-inę savaitę ir 80 mg 2-ąją savaitę, o pacientai, sveriantys < 40 kg, atitinkamai 80 mg ir 40 mg.

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

### **20 lentelė. Palaikomasis gydymas**

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

### Veiksmingumo rezultatai

Pirminė 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 21 lentelėje. Gydymo kortikosteroidais arba imunomodulatoriais nutraukimo rodikliai pateikti 22 lentelėje.

| <b>21 lentelė. Krono ligos vaikams tyrimas<br/>PKLAI (PCDAI) klinikinė remisija ir atsakas</b> |                                                                       |                                                                |                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------|
|                                                                                                | <b>Standartinė dozė<br/>40/20 mg kas<br/>antrą savaitę<br/>N = 93</b> | <b>Maža dozė<br/>20/10 mg kas<br/>antrą savaitę<br/>N = 95</b> | <b>P reikšmė*</b> |
| <b>26 savaitė</b>                                                                              |                                                                       |                                                                |                   |
| Klinikinė remisija                                                                             | 38,7 %                                                                | 28,4 %                                                         | 0,075             |
| Klinikinis atsakas                                                                             | 59,1 %                                                                | 48,4 %                                                         | 0,073             |
| <b>52 savaitė</b>                                                                              |                                                                       |                                                                |                   |
| Klinikinė remisija                                                                             | 33,3 %                                                                | 23,2 %                                                         | 0,100             |
| Klinikinis atsakas                                                                             | 41,9 %                                                                | 28,4 %                                                         | 0,038             |



\* p reikšmė lyginant Standartinę dozę su Maža doze

## 22 lentelė. Krono ligos tyrimas vaikams

### Gydymo kortikosteroidais arba imunomodulatoriais nutraukimas ir fistulės remisija

|                                                              | Standartinė dozė<br>40/20 mg kas<br>antrą savaitę | Maža dozė<br>20/10 mg kas<br>antrą savaitę | P reikšmė <sup>1</sup> |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------|
| <b>Gydymo kortikosteroidais nutraukimas</b>                  | <b>N = 33</b>                                     | <b>N=38</b>                                |                        |
| 26 savaitė                                                   | 84,8 %                                            | 65,8 %                                     | 0,066                  |
| 52 savaitė                                                   | 69,7 %                                            | 60,5 %                                     | 0,420                  |
| <b>Gydymo imunomodulatoriais<br/>nutraukimas<sup>2</sup></b> | <b>N = 60</b>                                     | <b>N = 57</b>                              |                        |
| 52 savaitė                                                   | 30,0 %                                            | 29,8 %                                     | 0,983                  |
| <b>Fistulės remisija<sup>3</sup></b>                         | <b>N = 15</b>                                     | <b>N = 21</b>                              |                        |
| 26 savaitė                                                   | 46,7 %                                            | 38,1 %                                     | 0,608                  |
| 52 savaitė                                                   | 40,0 %                                            | 23,8 %                                     | 0,303                  |

<sup>1</sup> p reikšmė lyginant Standartinę dozę su Maža doze.

<sup>2</sup> Gydymas imunosupresantais, tyrėjo nuožiūra, gali būti nutraukiamas ne anksčiau kaip 26 savaitę, jeigu pacientas atitinka klinikinio atsako kriterijus.

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

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

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

Šimtas pacientų (n = 100), dalyvavusių Krono ligos tyrime vaikams, toliau tęsė dalyvavimą 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).

#### *Vaikų uveitas*

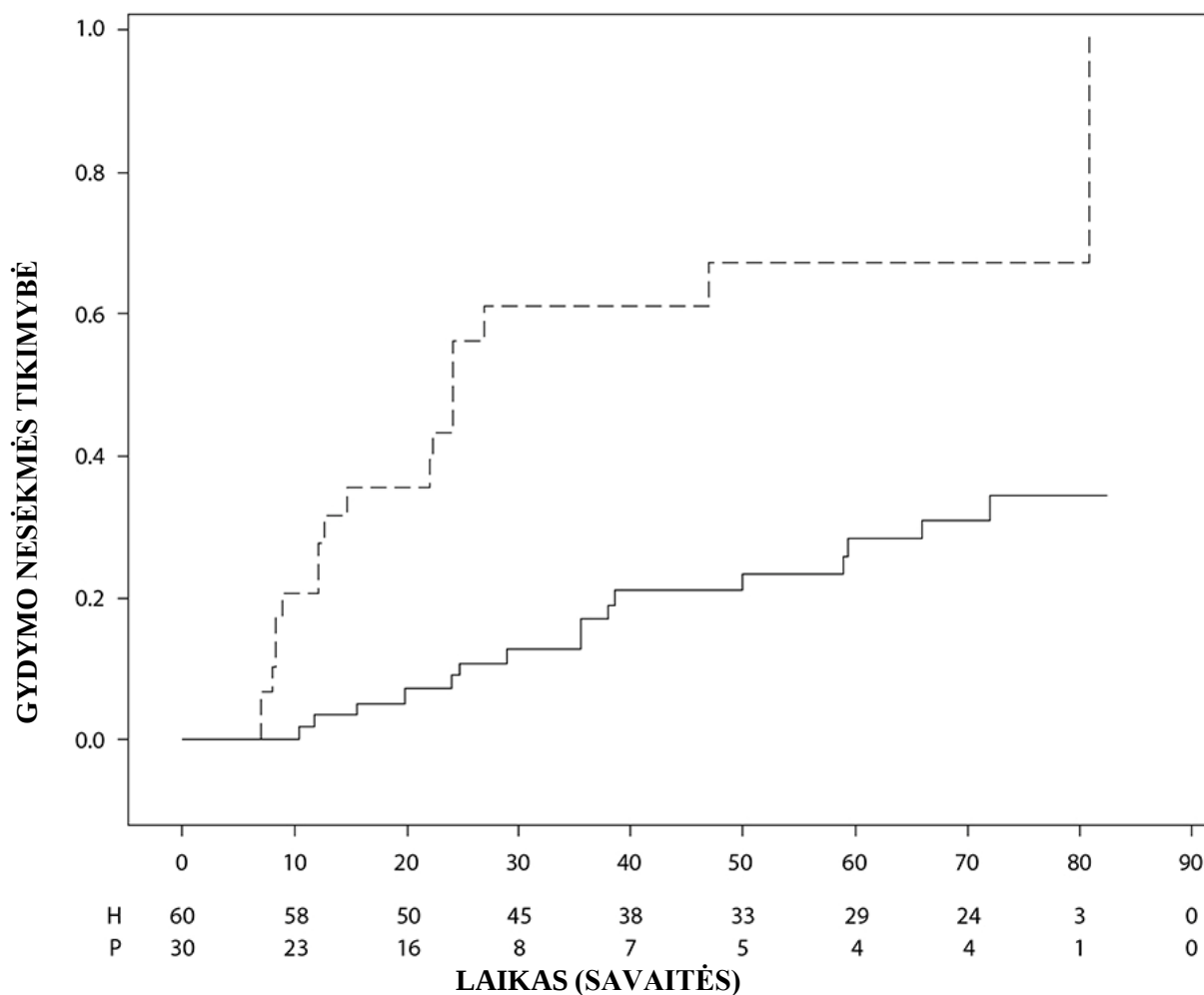
Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas atsitiktinių imčių dvigubai koduoto kontroliuojamo tyrimo su 90-čia vaikų nuo 2 iki < 18 metų, kurie sirgo su aktyviu jaunatviniu idiopatinio artritu susijusiu neinfekciniu priekiniu uveitu ir kuriems bent 12 savaičių trukmės gydymas metotreksatu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

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

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



Gydymas ——— Placebas ——— Adalimumabas  
 Pastaba: P = Placebas (riziką turinčių reiškinių skaičius); H = adalimumabas (riziką turinčių reiškinių skaičius).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbcija ir pasiskirstymas

4–17 metų pacientams, sergantiems jaunatviniu idiopatinio poliartritu (JIA), skiriant vaistinio preparato po 24 mg/m<sup>2</sup> (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 adalimumabo vartota be metotreksato, ir 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7 % CV), kai kartu vartota metotreksato.

JIA sergančių 2 – < 4 metų amžiaus arba 4 metų ir vyresnių vaikų, sveriančių < 15 kg, kurie gydyti adalimumabu, skiriant 24 mg/m<sup>2</sup>, 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 vaistinio preparato po 24 mg/m<sup>2</sup> (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.

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

Vaikams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkia Krono liga (KL), atvira įsotinamoji adalimumabo dozė atitinkamai 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 ( $\pm$ SD) adalimumabo koncentracija serume 4-ąją savaitę buvo  $15,7 \pm 6,6$   $\mu$ g/ml pacientams  $\geq 40$  kg (160/80 mg) ir  $10,6 \pm 6,1$   $\mu$ g/ml pacientams  $< 40$  kg (80/40 mg).

Pacientai, kurie tęsė atsitiktinės atrankos būdu parinktą gydymą, vidutinė ( $\pm$  SD) adalimumabo koncentracija 52 savaitę buvo  $9,5 \pm 5,6$   $\mu$ g/ml standartinės dozės grupėje ir  $3,5 \pm 2,2$   $\mu$ g/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 ( $\pm$  SD) adalimumabo koncentracija 52-ąją savaitę buvo  $15,3 \pm 11,4$   $\mu$ g/ml (40/20 mg, kas savaitę) ir  $6,7 \pm 3,5$   $\mu$ g/ml (20/10 mg, kas savaitę).

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 idiopatinio artritu, Krono liga vaikams 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.

#### Ekspozicijos ir atsako santykis vaikų populiacijoje

Remiantis klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo jaunatviniu idiopatinio artritu (jaunatviniu idiopatinio poliartritu ir su entezitu susijusiu artritu) sergantys pacientai, duomenimis buvo nustatytas ekspozicijos ir atsako santykis tarp vaistinio preparato koncentracijos kraujo plazmoje ir PedACR 50 (pagerėjimas mažiausiai 50 %, vertinant pagal Amerikos reumatologijos koledžo kriterijus) atsako. Adalimumabo koncentracija kraujo plazmoje, kuri sukelia pusę didžiausios PedACR 50 atsako tikimybės (EC50), buvo 3  $\mu$ g/ml (95 % pasikliautinis intervalas: 1–6  $\mu$ g/ml).

Ekspozicijos-atsako santykis tarp adalimumabo koncentracijos ir veiksmingumo vaikų, sergančių sunkia lėtine plokšteline psoriaze, organizme buvo nustatytas pagal PPSI 75 (pagerėjimas 75 %, vertinant psoriazės pažeistą odos plotą ir ligos sunkumą) ir PGA (gydytojo bendro įvertinimo) 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  $\mu$ g/ml (95 % pasikliaujamasis intervalas: atitinkamai 0,4–47,6 ir 1,9–10,5).

#### Suaugusieji

Suleistos į poodį vienkartinės 40 mg adalimumabo dozės absorbcija ir pasiskirstymas vyksta lėtai. Didžiausia koncentracija serume susidaro praėjus maždaug 5 dienoms po vaistinio preparato vartojimo. Absoliutaus adalimumabo biologinio įsisavinimo vidurkis, nustatytas per 3 vienkartinės poodinės 40 mg dozės tyrimus, yra 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 ( $V_{ss}$ ) – 5–6 litrai ir vidutinis galutinės fazės pusinės eliminacijos laikas – apytikriai 2 savaitės. Keliems reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams adalimumabo koncentracija sinoviniame skystyje sudarė 31–96 % koncentracijos serume.

Kai reumatoidiniu artritu (RA) sergantiems suaugusiems pacientams 40 mg adalimumabo buvo leidžiama į poodį kas antrą savaitę, vidutinė pastovi koncentracija buvo atitinkamai maždaug 5  $\mu$ g/ml (kai kartu nevartota metotreksato) ir 8–9  $\mu$ g/ml (kai kartu vartota metotreksato). Adalimumabo

pusiausvyros koncentracijos tūris 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.

Suaugusius pacientus, sergančius psoriaze, gydant vien adalimumabu 40 mg doze kas antrą savaitę, vidutinė mažiausioji koncentracija nusistovėjus apykaitai buvo 5 µg/ml.

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 mažiausia koncentracija nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai buvo maždaug 7 µg/ml.

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

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  $\geq 40$  kg sveriančius vaikus, sergančius KL).

### Eliminacija

Populiacinės 1300 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 antikūnais prieš adalimumabą, 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 funkcija.

## **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 postnatalinio 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**

Natrio chloridas  
Sacharozė  
Polisorbatas 80  
Injekcinis vanduo

Vandenilio chlorido rūgštis (pH koregavimui)  
Natrio hidroksidas (pH koregavimui)

## **6.2 Nesuderinamumas**

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

## **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

## **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

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

Vienas užpildytas švirkštas gali būti laikomas ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje ne daugiau kaip 30 dienų. Švirkštas turi būti apsaugotas nuo šviesos ir sunaikintas, jei nepanaudojamas per 30 dienų.

## **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

0,2 ml injekcinio tirpalo yra užpildytame švirkšte (I tipo stiklo) su fiksuota 29 dydžio adata, pailgintais laikikliais pirštams ir adatos apsauginiu gaubteliu bei stūmoklio kamščiu (iš bromobutilo gumos).

Pakuotėje yra: 2 užpildyti švirkštai PVC / PE lizdinėje plokštelėje ir 2 alkoholiu suvilgyti tamponai.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Vokietija

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/21/1589/010

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data: 2021 m. lapkričio 15 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

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

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hukyndra 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
Hukyndra 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Hukyndra 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Kiekviename 0,4 ml vienadoziame užpildytame švirkšte yra 40 mg adalimumabo (*adalimumabum*).

Hukyndra 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

Kiekviename 0,4 ml vienadoziame užpildytame švirkštiklyje yra 40 mg adalimumabo (*adalimumabum*).

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

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename ml yra 1 mg polisorbato 80.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija).  
Skaidrus ir bespalvis tirpalas.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Reumatoidinis artritas

Hukyndra, vartojant kartu su metotreksatu, skirtas:

- suaugusiųjų vidutinio sunkumo ar sunkaus aktyvaus reumatoidinio artrito gydymui, kai ligą modifikuojančių vaistinių preparatų nuo reumato (LMVPR), įskaitant ir metotreksatą, poveikis nepakankamas;
- anksčiau metotreksatu negydytų suaugusiųjų sunkaus, aktyvaus ir progresuojančio reumatoidinio artrito gydymui.

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

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

## Jaunatvinis (juvenilinis) idiopatinis artritas

### *Jaunatvinis idiopatinis poliartritas*

Hukyndra kartu su metotreksatu skirtas pacientų nuo 2 metų amžiaus, sergančių aktyviu jaunatviniu idiopatinio poliartritu gydymui, kai vieno ar daugiau LMVPCR poveikis yra nepakankamas.

Hukyndra monoterapijai gali būti skiriama, kai metotreksatas netoleruojamas arba kai toliau gydyti metotreksatu negalima (informaciją apie monoterapijos efektyvumą žr. 5.1 skyriuje). Adalimumabo vartojimas jaunesniems kaip 2 metų amžiaus pacientams nėra ištirtas.

### *Su entezitu susijęs artritas*

Hukyndra skirtas 6 metų amžiaus ir vyresnių pacientų, kuriems atsakas į gydymą buvo nepakankamas ar kurie netoleruoja įprasto gydymo, aktyvaus su entezitu susijusio artrito gydymui (žr. 5.1 skyrių).

## Ašinis spondiloartritas

### *Ankilozuojantis spondilitas (AS)*

Hukyndra skirtas suaugusiųjų sunkaus aktyvaus AS gydymui tada, kai atsakas į įprastinį gydymą yra nepakankamas.

### *Ašinis spondiloartritas be radiologinių AS požymių*

Hukyndra skirtas suaugusiųjų pacientų, sergančių sunkiu ašiniu spondiloartritu be radiologinių AS požymių, bet turinčių objektyvių uždegimo požymių, remiantis padidėjusia CRB koncentracija ir (arba) MRT duomenimis, kuriems stebimas nepakankamas atsakas į gydymą nesteroidiniais vaistinėmis preparatais nuo uždegimo (NVNU) ar kurie netoleruoja šių vaistinių preparatų, gydymui.

## Psoriazinis artritas

Hukyndra skirtas suaugusiųjų aktyvaus ir progresuojančio psoriazinio artrito gydymui tada, kai atsakas į prieš tai taikytą gydymą LMVPCR 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

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

## Plokštelinė psoriazė vaikams

Hukyndra 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 (HS)

Hukyndra skirtas aktyvaus vidutinio sunkumo ir sunkaus HS (pūlingam prakaito liaukų uždegimui) gydymui suaugusiems 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

Hukyndra skirtas 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

Hukyndra skirtas 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

Hukyndra 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 vaistinių preparatų netoleruoja ar kuriems yra kontraindikacijų tokiam gydymui.

### Vaikų opinis kolitas

Hukyndra skirtas vidutinio sunkumo ir sunkaus aktyvaus opinio kolito gydymui vaikams (nuo 6 metų amžiaus), kuriems atsakas į įprastą gydymą, įskaitant gydymą kortikosteroidais ir (arba) 6-merkaptopurinu (6-MP) arba azatioprinu (AZA), buvo nepakankamas, arba kurie tokių vaistinių preparatų netoleruoja ar kuriems toks gydymas kontraindikuotinas.

### Uveitas

Hukyndra skirtas neinfekcinio vidurinio ir užpakalinio uveito bei panuveito gydymui suaugusiems pacientams, kuriems nebuvo tinkamo atsako į gydymą kortikosteroidais, pacientams, kuriems yra reikalingas tausojantis kortikosteroidų gydymas, ar kuriems gydymas kortikosteroidais netinka.

### Vaikų uveitas

Hukyndra skirtas vaikų lėtinio neinfekcinio priekinio uveito gydymui 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 Hukyndra gali pradėti ir stebėti tik gydytojas, turintis patirties diagnozuojant ir gydant būkles, kurių gydymui skirtas Hukyndra. Prieš skiriant gydymą Hukyndra, oftalmologams patariama pasitarti su tinkamu specialistu (žr. 4.4 skyrių). Hukyndra gydomiems pacientams turi būti išduota paciento priminimo kortelė.

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

Gydymo Hukyndra metu kartu turi būti skiriami vaistiniai preparatai (pvz., kortikosteroidai ir / ar imunosupresantai) optimaliomis dozėmis.

### Dozavimas

#### *Reumatoidinis artritas*

Reumatoidiniu artritu sergantiems suaugusiems rekomenduojama Hukyndra dozė – 40 mg adalimumabo. Ši dozė leidžiama į poodį kas antrą savaitę. Gydymo Hukyndra metu reikia toliau vartoti metotreksatą.

Gydymo Hukyndra metu galima toliau vartoti gliukokortikoidus, salicilatus, nesteroidinius vaistinius preparatus 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 efektyvumas vartojant Hukyndra po 40 mg kas antrą savaitę, gali būti naudinga padidinti dozę – po 40 mg adalimumabo kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

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

#### Vartojimo nutraukimas

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

Turimi duomenys rodo, kad adalimumabo 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 Hukyndra dozė pacientams, sergantiems AS, ašiniu spondiloartritu be radiologinių AS požymių ir sergantiems psoriazinio artritu yra 40 mg adalimumabo, skiriamo kaip viena dozė, kas antrą savaitę suleidžiant į poodį.

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

#### *Psoriazė*

Suaugusiems rekomenduojama Hukyndra dozė yra pradinė 80 mg dozė, suleidžiama po oda, vėliau, praėjus savaitei po pradinės dozės, kas antrą savaitę suleidžiama po oda po 40 mg.

Reikia atidžiai dar kartą apsvarstyti pacientų, kuriems per šį laikotarpį nebuvo gauta atsako, tęstinį, ilgesnį nei 16 savaitių, gydymą.

Praėjus 16 savaitių pacientams, kuriems nebuvo tinkamo atsako į gydymą Hukyndra 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 arba 80 mg kas antrą savaitę nėra tinkamo paciento organizmo atsako, reikia iš naujo atidžiai apsvarstyti gydymo naudą ir riziką (žr. 5.1 skyrių). Jei padidinus dozę iki 40 mg kas savaitę ar 80 mg kas antrą savaitę gaunamas tinkamas atsakas, vėliau galima sumažinti dozę iki 40 mg kas antrą savaitę.

#### *Supūliavęs hidradenitas (HS)*

Rekomenduojama pradinė Hukyndra dozė suaugusiems pacientams, sergantiems HS, 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 savaitių skiriant 80 mg 15-ąją dieną (skiriant dvi 40 mg injekcijas per parą). Po dviejų savaitių (29-ąją dieną) kas savaitę skirti po 40 mg dozė arba 80 mg kas antrą savaitę (skiriant dvi 40 mg injekcijas per parą). Jei reikia, kartu su gydymu Hukyndra gali būti toliau vartojami antibiotikai. Rekomenduojama, kad gydymo Hukyndra metu pacientas kasdien supūliavusio hidradenito pažeidimams naudotų vietinį antiseptinį ploviklį.

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

Jei gydymą reikia laikinai nutraukti, atnaujinus gydymą galima vėl vartoti Hukyndra 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 išotinė Hukyndra dozė vidutinio sunkumo ar sunkia, aktyvia Krono liga sergantiems suaugusiems 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 injekcijas po 40 mg per vieną parą arba po dvi 40 mg injekcijas per parą dvi paras iš eilės), po to 80 mg 2-ąją savaitę (skiriant po dvi 40 mg injekcijas per vieną parą), bet reikia nepamiršti, kad nepageidaujamų reiškinių rizika yra didesnė pradinio įsotinanamojo gydymo metu.

Po pradinio įsotinanamojo gydymo rekomenduojama dozė yra 40 mg kas antrą savaitę į poodį. Bet, jeigu pacientui nustojus vartoti Hukyndra ligos požymiai ir simptomai pasikartoja, galima vėl pradėti vartoti Hukyndra. 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 Hukyndra po 40 mg kas antrą savaitę blogėja, būklė gali pagerėti padidinus Hukyndra dozę iki 40 mg kas savaitę ar 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 iš naujo įvertinti, ar tikslinga tęsti gydymą.

#### *Opinis kolitas*

Rekomenduojama Hukyndra 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 2-ąją savaitę (skiriant po dvi 40 mg injekcijas per vieną parą). 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 vartojant po 40 mg kas antrą savaitę sumažėjęs, gali būti naudinga padidinti vaistinio preparato dozę iki 40 mg Hukyndra kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Turimais duomenimis klinikinis atsakas paprastai pasiekiamas per 2–8 gydymo savaites. Gydymo Hukyndra nereikėtų tęsti tiems pacientams, kurie per šį laikotarpį nesulaukė atsako.

#### *Uveitas*

Suaugusiesiems, sergantiems uveitu, rekomenduojama pradinė Hukyndra 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 Hukyndra gali būti pradėtas derinyje su kortikosteroidais ir (arba) su kitais nebiologiniais imunomodulatoriais. Kartu vartojamų kortikosteroidų dozę galima pradėti mažinti praėjus dviem savaitėms nuo gydymo Hukyndra 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 sutrikimas*

Adalimumabo poveikis šiems pacientams netirtas, todėl dozavimo rekomendacijų nėra.

## *Vaikų populiacija*

### Jaunatvinis idiopatinis artritas

#### *Jaunatvinis idiopatinis poliartritas nuo 2 metų amžiaus*

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

#### **1 lentelė. Hukyndra dozė pacientams, sergantiems jaunatviniu idiopatiniu artritu**

| <b>Paciento svoris</b> | <b>Dozavimo režimas</b> |
|------------------------|-------------------------|
| 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 savaitių. Tolimesnis gydymas turi būti atidžiai iš naujo apsvarstytas pacientams, kurie reikiamo atsako 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 Hukyndra dozė priklauso nuo kūno svorio (2 lentelė). Hukyndra vartojamas leidžiant po oda kas antrą savaitę.

#### **2 lentelė. Hukyndra dozė pacientams, sergantiems su entezitu susijusiu artritu**

| <b>Paciento svoris</b> | <b>Dozavimo režimas</b> |
|------------------------|-------------------------|
| Nuo 15 kg iki < 30 kg  | 20 mg kas antrą savaitę |
| ≥ 30 kg                | 40 mg kas antrą savaitę |

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

### Psoriazinis artritas ir ašinis spondiloartritas, įskaitant ankilozuojantį spondilitą

Adalimumabas nėra skirtas vartoti vaikų AS ir psoriazinio artrito indikacijoms.

### Plokštelinė psoriazė vaikams

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

#### **3 lentelė. Hukyndra dozė vaikams, sergantiems plokšteline psoriaze**

| <b>Paciento svoris</b> | <b>Dozavimo režimas</b>                                                                               |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 savaitių, 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 Hukyndra 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 Hukyndra doze kas antrą savaitę, gali būti apsvarstytas dozės padidinimas iki 40 mg kartą per savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

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

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

Jei gydymas pertraukiamas, gydymą Hukyndra 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 amžiaus pacientams, sergantiems Krono liga, rekomenduojama Hukyndra dozė priklauso nuo kūno svorio (4 lentelė). Hukyndra vartojamas leidžiant po oda.

#### **4 lentelė. Hukyndra dozė vaikams, sergantiems Krono liga**

| <b>Paciento svoris</b> | <b>Pradinė dozė</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>Palaikomoji dozė pradedant nuo 4 savaitės</b> |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| < 40 kg                | <ul style="list-style-type: none"><li>• 40 mg 0-inę savaitę ir 20 mg 2-ąją savaitę</li></ul> <p>Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, įvertinus, kad vartojant didesnę įsotinamąją dozę galima didesnė nepageidaujamo poveikio rizika, galima vartoti tokią dozę:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 80 mg 0-inę savaitę ir 40 mg 2-ąją savaitę</li></ul>  | 20 mg kas antrą savaitę                          |
| ≥ 40 kg                | <ul style="list-style-type: none"><li>• 80 mg 0-inę savaitę ir 40 mg 2-ąją savaitę</li></ul> <p>Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, įvertinus, kad vartojant didesnę įsotinamąją dozę galima didesnė nepageidaujamo poveikio rizika, galima vartoti tokią dozę:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 160 mg 0-inę savaitę ir 80 mg 2-ąją savaitę</li></ul> | 40 mg kas antrą savaitę                          |

Pacientams, kuriems nepasireiškia 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 Hukyndra dozė opiniu kolitu sergantiems pacientams nuo 6 iki 17 metų amžiaus priklauso nuo kūno svorio (5 lentelė). Hukyndra yra leidžiamas po oda.

#### **5 lentelė. Hukyndra dozė opiniu kolitu sergantiems vaikams**

| <b>Paciento svoris</b> | <b>Pradinė dozė</b>                                                                                                                                                                                                                                             | <b>Palaikomoji dozė pradedant nuo 4-os savaitės*</b>                      |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| < 40 kg                | <ul style="list-style-type: none"><li>• 80 mg 0-ą savaitę (leidžiamos dvi 40 mg injekcijos per vieną parą) ir</li><li>• 40 mg 2-ą savaitę (leidžiama viena 40 mg injekcija)</li></ul>                                                                           | <ul style="list-style-type: none"><li>• 40 mg kas antrą savaitę</li></ul> |
| ≥ 40 kg                | <ul style="list-style-type: none"><li>• 160 mg 0-ą savaitę (leidžiamos keturios 40 mg injekcijos per vieną parą arba dvi 40 mg injekcijos per parą dvi paras iš eilės) ir</li><li>• 80 mg 2-ą savaitę (leidžiama dvi 40 mg injekcijos per vieną parą)</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• 80 mg kas antrą savaitę</li></ul> |

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

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

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

#### Vaikų uveitas

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

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

#### **6 lentelė. Hukyndra dozė vaikams, sergantiems uveitu**

| <b>Paciento svoris</b> | <b>Dozavimo režimas</b>                       |
|------------------------|-----------------------------------------------|
| < 30 kg                | 20 mg kas antrą savaitę kartu su metotreksatu |
| ≥ 30 kg                | 40 mg kas antrą savaitę kartu su metotreksatu |

Pradedant gydymą Hukyndra 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 adalimumabo įsotinamosios dozės vartojimą jaunesniems kaip 6 metų amžiaus vaikams nėra (žr. 5.2 skyrių).

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

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

#### Vartojimo metodas

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

Hukyndra tiekiamas kitokio stiprumo ir kitokiuose prietaisuose.

### **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/IV NYHA 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 Hukyndra būtina atidžiai stebėti dėl infekcijų, įskaitant ir tuberkuliozės. Kadangi adalimumabo eliminacija gali trukti iki keturių mėnesių, todėl visą šį laikotarpį reikia tęsti stebėjimą.

Hukyndra 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, kokcidiodiomikozė ar blastomikozė, prieš pradedant gydymą Hukyndra turi būti apsvaistytas to gydymo rizika ir nauda (žr. „Kitos oportunistinės infekcijos“).

Pacientus, kuriems gydantis Hukyndra 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, Hukyndra vartojimą nutraukti. Gydytojai turi būti atsargūs, nusprendę skirti adalimumabo 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 Hukyndra, reikia ištirti dėl aktyvios ar 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 odos 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 Hukyndra (žr. 4.3 skyrių).

Visose toliau 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 pradėdant gydyti Hukyndra, būtina pradėti tinkamą gydymą, pagal vietines rekomendacijas skiriant profilaktinį prieštuberkuliozinį gydymą.

Apie profilaktinį prieštuberkuliozinį gydymą taip pat reikia pagalvoti prieš pradėdant Hukyndra 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 Hukyndra arba po gydymo šiuo vaistiniu preparatu pasireiškia tuberkuliozinei infekcijai būdingų požymių ar simptomų (pvz., nepraeinantis kosulys, išsekimas arba 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 požymiai ir 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 ir nedelsiant nutraukti gydymą Hukyndra. 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, lėtiniais viruso nešiotojams (t. y. turintiems paviršinį antigeną), pasitaikė hepatito B reaktyvacijos atvejų. Kai kurie atvejai baigėsi mirtimi. Prieš pradėdant gydyti Hukyndra, 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 Hukyndra, 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 Hukyndra 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. Gydytojai turi gerai pasvarstyti, ar skirti Hukyndra pacientams, kuriems yra ar neseniai atsirado demielinizuojančių centrinės ar periferinės nervų sistemos sutrikimų; pasireiškus kuriam nors iš šių sutrikimų, reikia apsvarstyti Hukyndra vartojimo nutraukimą. Yra žinomas ryšys tarp vidurinio uveito ir demielinizuojančių centrinės nervų sistemos sutrikimų. Pacientams, sergantiems neinfekciniu viduriniu uveitu, prieš pradedant gydymą Hukyndra 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 adalimumabo 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, Hukyndra 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  $\leq 18$  metų amžiuje), įskaitant ir adalimumabą, vaistui jau esant rinkoje. Maždaug pusė jų buvo limfomos. Kiti atvejai buvo labai įvairūs piktybiniai susirgimai ir apima 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 hepatospleninės 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, hepatospleninės T-ląstelių limfomos atvejų pasireiškė jauniems suaugusiems pacientams, kurie



uždegiminės žarnų ligos gydymui kartu vartojo azatioprino ar 6-merkaptopurino. Reikia gerai apsvarstyti galimą pavojų kartu skiriant Hukyndra su azatioprinu ar 6-merkaptopurinu. Hukyndra gydomiems pacientams paneigti hepatospleninės 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 Hukyndra (žr. 4.8 skyrių).

Prieš pradėdant gydyti Hukyndra ir gydymo metu, visus pacientus, ir ypač tuos, kurie anksčiau buvo intensyviai gydomi imunosupresantais, ar pacientus, sergančius psoriaze, kuriems buvo skiriamas psoraleno ir švitinimo ultravioletiniais A spinduliais (angl. *Psoralen plus ultraviolet light A, PUVA*) gydymas, reikia ištirti dėl nemelanominio odos vėžio. Yra duomenų apie melanomą ir Merkelio ląstelių karcinomą pacientams, gydytiems TNF antagonistais, taip pat ir adalimumabu (žr. 4.8 skyrių).

Tiriamąjį klinikinį tyrimą metu, kuriame buvo vertinamas kito TNF antagonisto infliksimabo naudojimas pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkia lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) forma, buvo gauta pranešimų apie didesnę piktybinių navikų, dažniausiai plaučių ar galvos bei kaklo srities, atvejų skaičių tarp infliksimabu gydytų pacientų, 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 piktybinėms 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 sklerozuojančiu 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 aplastinę anemiją, gydant TNF antagonistais. Gydant adalimumabu buvo stebima nepageidaujamų reiškinų hematologinėje sistemoje, įskaitant ir mediciniškai reikšmingą citopeniją (pvz., trombocitopeniją, leukopeniją). Visiems pacientams, vartojantiems Hukyndra, reikia 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 Hukyndra reikia nutraukti pacientams, kuriems patvirtinta reikšminga hematologinė patologija.

### Vakcinacija

Panašus antikūnų atsakas į vakcinaciją standartine 23-valente pneumokokine vakcina ir gripo viruso trivalente vakcina buvo su 226 suaugusiais asmenimis, sergančiais reumatoidiniu artritu, kurie buvo gydomi adalimumabu arba placebo, atlikto tyrimo metu. Nėra duomenų apie antrinę infekcijos perdavimą adalimumabu gydomiems pacientams su gyvomis vakcinomis.

Prieš pradėdant gydymą Hukyndra vaikams, jeigu įmanoma, rekomenduojama atlikti visus skiepus, numatytus galiojančioje skiepų programoje.

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

### Stazinis širdies nepakankamumas

Kito TNF antagonistų 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. Hukyndra reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra nesunkus širdies nepakankamumas (I/II NYHA klasė). Hukyndra 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 Hukyndra reikia nutraukti.

### Autoimuniniai procesai

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

### Biologinių LMARV ar TNF antagonistų vartojimas kartu

Klinikinių tyrimų metu, kai anakinra buvo vartotas 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 taip pat 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, reikia atkreipti dėmesį į ilgą adalimumabo pusinės eliminacijos laiką. Pacientas, vartojantis Hukyndra, ir kuriam tuo metu yra reikalinga chirurginė intervencija, turi būti atidžiai stebimas dėl galimų infekcijų, ir joms pasireiškus, turi 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 fiksuota fibrozinė striktūra, dėl kurios gali reikėti gydyti chirurginiu būdu. Turimi duomenys rodo, kad adalimumabo vartojimas striktūrų nesukelia ar 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 mirė. Gydant senyvus žmones ypatingas dėmesys turi būti skiriamas infekcijų rizikai.

### Vaikų populiacija

Žr. pirmiau pateiktą poskyrį „Vakcinacija“.

## Pagalbinės medžiagos

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

### *Hukyndra 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte*

Kiekviename šio vaistinio preparato užpildytame švirkšte yra 0,4 mg polisorbato 80, tai atitinka 1 mg/ml. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų.

### *Hukyndra 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje*

Kiekviename šio vaistinio preparato užpildytame švirkštiklyje yra 0,4 mg polisorbato 80, tai atitinka 1 mg/ml. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Adalimumabas buvo tirtas pacientams, sirgusiems reumatoidiniu artritu, jaunatviniu idiopatinio poliartritu ir psoriazinio artritu ir vartojusiems adalimumabą monoterapijai bei kartu su metotreksatu. Lyginant su adalimumabo monoterapija, antikūnų susidarė mažiau, kai šio vaisto 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**

### Vaisingos moterys

Vaisingos moterys turi vartoti adekvačią kontracepciją nėštumui išvengti Hukyndra vartojimo metu ir dar mažiausiai 5 mėnesius po paskutiniosios šio vaisto dozės.

### Nėštumas

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

I prospektyvų kohortinį registrą buvo įtrauktos 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. Pirminė vertinamoji baigtis 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 (ŠS) – 1,31; 95 % pasikliautinis intervalas (PI) – 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 ŠS – 1,14; 95 % PI – 0,31–4,16). Bendrai vertinant RA ir KL sergančias moteris, koreguotas šansų santykis (atsižvelgiant į skirtumus pradinio vertinimo metu) buvo 1,10 (95 % PI – 0,45–2,73). Nebuvo nustatyta aiškių skirtumų, vertinant adalimumabu gydytų moterų ir negydytų moterų antrines vertinamąsias baigtis: spontaniškus 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 atsitiktinės atrankos metodas.

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

Nėštumo laikotarpiu vartojamas adalimumabas dėl TNF- $\alpha$  slopinimo gali sutrikdyti normalų naujagimių imuninį atsaką. Adalimumabą nėštumo metu galima vartoti tik jei būtina reikia.

Adalimumabas gali prasiskverbti 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 Hukyndra galima vartoti žindymo laikotarpiu.

### Vaisingumas

Ikiklinikinių duomenų apie adalimumabo poveikį vaisingumui nėra.

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Hukyndra gali nežymiai veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vartojant Hukyndra gali atsirasti svaigimas 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 ar užsitęsusia ligos eiga, jaunatviniu idiopatininiu artritu (jaunatviniu idiopatininiu poliartritu ir su entezitu susijusiu artritu), o taip pat pacientai, sergantys ašiniu spondiloartritu (AS ir AS be radiologinių AS požymių), psoriaziniu artritu, Krono liga, opiniu kolitu, psoriaze, HS ir uveitu. Į pagrindinius kontroliuojamus tyrimus buvo įtraukti 6089 pacientai, gavę adalimumabą, ir 3 801 pacientas, gydytas placebo ar aktyviu palyginamuoju 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 suaugusiems.

#### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau pateiktas nepageidaujamų reakcijų sąrašas yra pagrįstas klinikinių tyrimų patirtimi bei patirtimi, įgyta vaistinių preparatą pateikus į rinką. Reakcijos yra išvardytos toliau pateiktoje 7 lentelėje pagal organų sistemų klases ir dažnį: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas ( $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas ( $\geq 1/1\,000$  iki  $< 1/100$ ), retas ( $\geq 1/10\,000$  iki  $< 1/1\,000$ ) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. Išvardyti 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. Nepageidaujamas poveikis**

| Organų sistemų klasė        | Dažnis       | Nepageidaujama reakcija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekcijos ir infestacijos* | Labai dažnas | Kvėpavimo takų infekcijos (įskaitant viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų infekciją, pneumoniją, sinusitą, faringitą, nazofaringitą ir herpes viruso sukeltą pneumoniją)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                             | Dažnas       | Sisteminės infekcijos (įskaitant sepsį, kandidozę ir gripą),<br>virškinimo trakto infekcijos (įskaitant virusinį gastroenteritą),<br>odos ir minkštųjų audinių infekcijos (įskaitant paronichiją, celiulitą, impetigą, nekrotizuojantį fasciitą ir juostinę pūslelinę),<br>ausų infekcijos,<br>burnos ertmės infekcijos (įskaitant herpes simplex, burnos ertmės herpes ir dantų infekcijas),<br>lytinių takų infekcijos (įskaitant vulvovaginalinę grybelinę infekciją),<br>šlapimo takų infekcijos (įskaitant pielonefritą),<br>grybelinės infekcijos,<br>sąnarių infekcijos |
|                             | Nedažnas     | Neurologinės infekcijos (įskaitant virusinį meningitą),<br>oportunistinės infekcijos ir tuberkuliozė (įskaitant kokcidioidomikozę, histoplazmozę ir mycobacterium avium komplekso infekcijas),<br>bakterinės infekcijos,<br>akių infekcijos,<br>divertikulitas <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

| Organų sistemų klasė                                                          | Dažnis           | Nepageidaujama reakcija                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)* | Dažnas           | Odos vėžys išskyrus melanomą (įskaitant bazalinių ląstelių karcinomą ir plokščialąstelinę karcinomą),<br>Gerybinis navikas                                            |
|                                                                               | Nedažnas         | Limfoma**,<br>solidinis organo navikas (įskaitant krūtų vėžį, plaučių naviką ir skydliaukės naviką),<br>melanoma**                                                    |
|                                                                               | Retas            | Leukemija <sup>1)</sup>                                                                                                                                               |
|                                                                               | Dažnis nežinomas | Hepatospleninė T-ląstelių limfoma <sup>1)</sup> ,<br>Merkelio ląstelių karcinoma (neuroendokrininė odos karcinoma) <sup>1)</sup> ,<br>Kapoši sarkoma                  |
| Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai*                                       | Labai dažnas     | Leukopenija (įskaitant neutropeniją ir agranulocitozę),<br>anemija                                                                                                    |
|                                                                               | Dažnas           | Leukocitozė,<br>trombocitopenija                                                                                                                                      |
|                                                                               | Nedažnas         | Idiopatinė trombocitopeninė purpura                                                                                                                                   |
|                                                                               | Retas            | Pancitopenija                                                                                                                                                         |
| Imuninės sistemos sutrikimai*                                                 | Dažnas           | Padidėjusio jautrumo reakcijos,<br>alergijos (įskaitant sezonines alergijas)                                                                                          |
|                                                                               | Nedažnas         | Sarkoidozė <sup>1)</sup> ,<br>vaskulitas                                                                                                                              |
|                                                                               | Retas            | Anafilaksija <sup>1)</sup>                                                                                                                                            |
| Metabolizmo ir mitybos sutrikimai                                             | Labai dažnas     | Lipidų kiekio padidėjimas                                                                                                                                             |
|                                                                               | Dažnas           | Hipokalemija,<br>šlapimo rūgšties kiekio padidėjimas,<br>nenormalus natrio kiekis kraujyje,<br>hipokalcemija,<br>hiperglikemija,<br>hipofosfatemija,<br>dehidratacija |
| Psichikos sutrikimai                                                          | Dažnas           | Nuotaikos svyravimai (įskaitant depresiją),<br>nerimas,<br>nemiga                                                                                                     |
| Nervų sistemos sutrikimai*                                                    | Labai dažnas     | Galvos skausmas                                                                                                                                                       |
|                                                                               | Dažnas           | Parestezijos (įskaitant hipesteziją),<br>migrena,<br>nervinių šaknelių užspaudimas                                                                                    |
|                                                                               | Nedažnas         | Galvos smegenų kraujagyslių sutrikimas <sup>1)</sup> ,<br>drebėjimas,<br>neuropatija                                                                                  |
|                                                                               | Retas            | Išsėtinė sklerozė,<br>mielininio dangalo sutrikimai (pvz., optinis neuritas, <i>Guillain-Barre</i> sindromas) <sup>1)</sup>                                           |
| Akių sutrikimai                                                               | Dažnas           | Regėjimo blogėjimas,<br>konjunktyvitas,<br>blefaritas,<br>akių tinimas                                                                                                |

| Organų sistemų klasė                                               | Dažnis              | Nepageidaujama reakcija                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                    | Nedažnas            | Dvejinimasis akyse                                                                                                                                   |
| Ausų ir labirintų sutrikimai                                       | Dažnas              | Svaigimas                                                                                                                                            |
|                                                                    | Nedažnas            | Kurtumas,<br>ūžesys                                                                                                                                  |
| Širdies sutrikimai*                                                | Dažnas              | Tachikardija                                                                                                                                         |
|                                                                    | Nedažnas            | Miokardo infarktas <sup>1)</sup> ,<br>aritmija,<br>stazinis širdies nepakankamumas                                                                   |
|                                                                    | Retas               | Širdies sustojimas                                                                                                                                   |
| Kraujagyslių sutrikimai                                            | Dažnas              | Hipertenzija,<br>karščio bangos,<br>hematomos                                                                                                        |
|                                                                    | Nedažnas            | Aortos aneurizma,<br>arterijų nepraeinamumas,<br>tromboflebitas                                                                                      |
| Kvėpavimo sistemos, krūtinės<br>ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai* | Dažnas              | Astma,<br>dusulys,<br>kosulys                                                                                                                        |
|                                                                    | Nedažnas            | Plaučių embolija <sup>1)</sup> ,<br>intersticinė plaučių liga,<br>lėtinė obstrukcinė plaučių liga,<br>pneumonitas,<br>skystis pleuroje <sup>1)</sup> |
|                                                                    | Retas               | Plaučių fibrozė <sup>1)</sup>                                                                                                                        |
| Virškinimo trakto sutrikimai                                       | Labai dažnas        | Pilvo skausmas,<br>pykinimas ir vėmimas                                                                                                              |
|                                                                    | Dažnas              | Kraujavimas iš VT,<br>dispepsija,<br>gastroezofaginio reflukso liga,<br>sausumo sindromas                                                            |
|                                                                    | Nedažnas            | Pankreatitas,<br>rijimo sutrikimas,<br>veido edema                                                                                                   |
|                                                                    | Retas               | Žarnyno perforacija <sup>1)</sup>                                                                                                                    |
| Kepenų, tulžies pūslės ir lataų<br>sutrikimai*                     | Labai dažnas        | Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas                                                                                                                  |
|                                                                    | Nedažnas            | Cholecistitas ir tulžies pūslės akmenligė,<br>kepenų steatozė,<br>bilirubino kiekio padidėjimas                                                      |
|                                                                    | Retas               | Hepatitis,<br>hepatito B reaktyvacija <sup>1)</sup> ,<br>autoimuninis hepatitis <sup>1)</sup>                                                        |
|                                                                    | Dažnis<br>nežinomas | Kepenų nepakankamumas <sup>1)</sup>                                                                                                                  |
|                                                                    | Labai dažnas        | Išbėrimas (įskaitant ir besilupantį išbėrimą)                                                                                                        |

| Organų sistemų klasė                                   | Dažnis           | Nepageidaujama reakcija                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai                    | Dažnas           | Psoriazės pablogėjimas arba naujas proveržis (įskaitant delnų ir pėdų pustulinę psoriazę) <sup>1)</sup> , dilgėlinė, kraujosruvos (įskaitant ir purpurą), dermatitas (įskaitant egzema), nagų lūžinėjimas, padidėjęs prakaitavimas, alopecija <sup>1)</sup> , niežėjimas |
|                                                        | Nedažnas         | Naktinis prakaitavimas, randai                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                        | Retas            | Daugiaformė eritema, <sup>1)</sup> Stivenso-Džonsono ( <i>angl. Stevens-Johnson</i> ) sindromas, <sup>1)</sup> angioneurozinė edema <sup>1)</sup> , odos vaskulitas <sup>1)</sup> lichenoidinė odos reakcija <sup>1)</sup>                                               |
|                                                        | Dažnis nežinomas | Dermatomiozito simptomų pablogėjimas <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                       |
| 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 <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                               |
| Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai                      | Dažnas           | Inkstų 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 <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                        | 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 <sup>2)</sup>                                                                                                                                                                                                                                      |
| Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos | Dažnas           | Pablogėjęs gijimas                                                                                                                                                                                                                                                       |

\* platesnė informacija pateikta 4.3, 4.4 ir 4.8 skyriuose.

\*\* įskaitant atvirus tęstinius tyrimus.

<sup>1)</sup> Įskaitant duomenis gautus iš spontaninių pranešimų.



<sup>2)</sup> Per 4–6 mėnesių gydymo laikotarpį vidutinis kūno svorio pokytis nuo pradinio svorio vartojant adalimumabą suaugusiems svyravo nuo 0,3 kg iki 1,0 kg, palyginti su svorio pokyčio svyravimu nuo -0,4 kg iki 0,4 kg vartojant placebą. Svorio padidėjimas 5–6 kg taip pat nustatytas atliekant ilgalaikius testinius tyrimus, kai vidutinė vaistinio preparato ekspozicija buvo maždaug 1–2 metai ir nebuvo kontrolinės grupės, ypač Krono liga ir opinio kolitu sergantiems pacientams. Šį poveikį lemiantis mechanizmas yra neaiškus, tačiau galėtų būti siejamas su adalimumabo priešūždegiminiu 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 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), tarp jų buvo stebimi tuberkuliozės atvejai (įskaitant miliarinę ir ekstrapulmoninę lokalizacijos tuberkuliozę) ir invazinės oportunistinės infekcijos (pvz., diseminuota ar ekstrapulmoninė histoplazmozė, blastomikozė, kokcidioidomikozė, pneumocistinė infekcija, kandidozė, 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*

Vykdamas adalimumabo tyrimą su jaunatviniu idiopatinio artritu (jaunatviniu idiopatinio poliartritu ir su entezitu susijusiu artritu) sergančiais pacientais, piktybinių navikų nebuvo stebėta 249 pediatriniais pacientais, per 655,6 paciento metų. Be to, adalimumabo tyrimų 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. Vykdamas adalimumabo tyrimą su opinio kolitu sergančiais vaikais, piktybinių susirgimų nebuvo stebėta 93 vaikams per 65,3 paciento ekspozicijos metus. 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, AS, ašiniu spondiloartritu be radiologinių AS požymių, psoriazinio artritu, psoriaze, HS, Krono liga, opinio kolitu ir uveitu sergantys suaugę pacientai dalyvavo pagrindiniuose bent 12 savaitių trukmės adalimumabo tyrimuose, kurių

kontroliuojamųjų dalių metu stebėtas nelimfominių piktybinių navikų ir nemelanominio odos vėžio dažnis buvo (95 % pasikliautinasis intervalas) 6,8 (4,4; 10,5) per 1 000 paciento metų, tarp 5291 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 tarp adalimumabu gydytų pacientų ir 3,2 (1,3; 7,6) per 1 000 paciento metų tarp kontrolinės grupės pacientų. Kitų odos vėžio formų, plokščialąstelinės karcinomos atvejų dažnis (95 % pasikliautinasis intervalas) buvo 2,7 (1,4; 5,4) per 1 000 paciento metų tarp adalimumabu gydytų pacientų ir 0,6 (0,1; 4,5) per 1 000 paciento metų tarp kontrolinės grupės pacientų. Limfomų dažnis (95 % pasikliautinasis intervalas) buvo 0,7 (0,2; 2,7) per 1 000 paciento metų tarp adalimumabu gydytų pacientų ir 0,6 (0,1; 4,5) per 1 000 paciento metų tarp kontrolinės grupės pacientų.

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.

Pateikus vaistinį preparatą į rinką nuo 2003 m. sausio iki 2010 m. gruodžio mėn., daugiausiai reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams spontaniškai stebėtų piktybinių procesų dažnis buvo 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 vaistinį preparatą pateikė į rinką, retai gauta pranešimų apie hepatospleninės T- ląstelių limfomos atvejus adalimumabu gydomiems pacientams (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 placebo 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. Paciento 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 psoriazininiu artritu sergantiems pacientams, kurių liga buvo kontroliuojama nuo 4 iki 104 savaičių, ALT aktyvumo padidėjimas  $\geq 3 \times$  VNR pasireiškė 3,7 % adalimumabu gydytų pacientų ir 1,6 % kontroliniu metodu gydytų pacientų.

Kontroliuojamuose III fazės adalimumabo tyrimuose su 4–17 metų amžiaus pacientais, sergančiais jaunatviniu idiopatinio poliartritu, ir 6–17 metų amžiaus pacientais, sergančiais su entezitu susijusiu artritu, ALT aktyvumo padidėjimas  $\geq 3 \times$  VNR pasireiškė 6,1 % adalimumabu gydytų pacientų ir 1,3 % kontroliniu metodu gydytų pacientų. Dauguma atvejų ALT aktyvumas padidėjo tuomet, kai kartu buvo skiriama metotreksato. Nebuvo nustatyta ALT aktyvumo padidėjimo  $\geq 3 \times$  VNR III fazės adalimumabo tyrimuose pacientams, sergantiems jaunatviniu idiopatinio poliartritu, kurių amžius buvo nuo 2 iki  $< 4$  metų amžiaus.

Kontroliuojamų III fazės adalimumabo klinikinių tyrimų Krono liga ir opinis kolitas sergantiems pacientams, kurių liga buvo kontroliuojama nuo 4 iki 52 savaičių, ALT aktyvumo padidėjimas  $\geq 3 \times$  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 aktyvumas  $\geq 3 \times \text{VNR}$  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 kontrolinis laikotarpis truko nuo 12 iki 24 savaičių, ALT aktyvumo padidėjimas  $\geq 3 \times \text{VNR}$  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  $\geq 3 \times \text{VNR}$  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 HS, esant nuo 12 iki 16 savaičių trukmės kontroliniam laikotarpiui, buvo nustatytas ALT aktyvumo padidėjimas,  $\geq 3$  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 placebo, nustatytas ALT aktyvumo padidėjimas,  $\geq 3 \times \text{VNR}$ , 2,4 % adalimumabu gydytų pacientų ir 2,4 % pacientų iš kontrolinės grupės.

Kontroliuojamame III fazės opiniu kolitu sergančių vaikų ( $N = 93$ ) klinikiniame adalimumabo 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) įsotinanamosios dozės 0-ą ir 1-ą savaitėmis ir 1,2 mg/kg (ne didesnės kaip 80 mg) dozės 2-ą savaitę ( $N = 63$ ) arba po įsotinanamosios dozės 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) 0-ą savaitę, placebo 1-ą savaitę ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) 2-ą savaitę ( $N = 30$ ), veiksmingumas ir saugumas, ALT aktyvumo padidėjimas  $\geq 3 \times \text{VNR}$  pasireiškė 1,1 % (1 iš 93) pacientų.

Klinikiniame tyrime dalyvavusiems pacientams, įtrauktiems pagal visas indikacijas, stebimas ALT aktyvumo padidėjimas buvo be simptomų, beveik visais atvejais laikinas ir tęsiant gydymą išnyko. Tačiau vaistinių preparatų pateikus 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 / 6-merkaptopurinu

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

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

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

## **4.9 Perdozavimas**

Klinikinių tyrimų metu nepastebėta dozės 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- $\alpha$* ) inhibitoriai, ATC kodas – L04AB04.

Hukyndra yra biologiškai panašus vaistinis preparatas. Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

#### Veikimo mechanizmas

Adalimumabas specifiskai 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<sub>50</sub> – 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 matriks metaloproteinazių (MMP-1 ir MMP-3), sukeliančių audinių remodeliavimą, dėl kurio vyksta kremzlės destrukcija. Adalimumabu gydomiems pacientams paprastai pagerėja hematologiniai lėtinio uždegimo požymiai.

Po gydymo adalimumabu CRB koncentracijos greitas mažėjimas buvo stebimas jaunatviniu idiopatininiu poliartritu, Krono liga, opiniu kolitu ir HS sergantiems pacientams. Krono liga sergantiems pacientams buvo stebimas žarnyne esančių ląstelių, išskiriančių uždegiminius žymenis, skaičiaus sumažėjimas, įskaitant reikšmingą TNF $\alpha$  išsiskyrimo sumažėjimą. Žarnyno gleivinės endoskopiniai tyrimai parodė, kad adalimumabu gydomiems pacientams vyksta gleivinės gijimas.

#### Klinikinis veiksmingumas 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 pacientai buvo gydyti iki 120 mėnesių. Skausmas adalimumabo 40 mg/0,4 ml injekcijos vietoje buvo vertinamas dviejų atsitiktinės atrankos, aktyviai kontroliuojamų, viengubo kodavimo, dviejų laikotarpių kryžminių tyrimų metu.

I RA tyrimo metu tirtas 271 pacientas ( $\geq 18$  metų amžiaus), 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 placebo buvo skiriami kas antrą savaitę 24 savaites.

II RA tyrimo metu vertinti 544 pacientai ( $\geq 18$  metų amžiaus), 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 leidžiama į poodį kas antrą savaitę pakaitomis su placebo kas antrą savaitę ar kas savaitę 26 savaites; placebo buvo skiriama kas savaitę tokį pat laikotarpį. Negalima buvo vartoti kitų ligą modifikuojančių vaistų nuo reumato.

III RA tyrimo metu vertinta 619 pacientų ( $\geq 18$  metų amžiaus), kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus reumatoidinis artritas ir kuriems nebuvo adekvataus atsako į 12,5 – 25 mg

metotreksato dozę arba, kurie netoleravo metotreksato 10 mg dozės kas savaitę. 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/ MTX buvo skiriamas iki 10 metų kas antrą savaitę.

IV RA tyrimo metu pirmiausiai buvo vertinamas saugumas 636 pacientams ( $\geq 18$  metų amžiaus), 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 adalimumabą ar placebo kas antrą savaitę 24 savaites.

V RA tyrimo metu buvo tiriami 799 suaugę pacientai, kurie nebuvo gydomi metotreksatu, ir kurių ankstyvojo aktyvaus 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 atvirą tyrimo tęstinę fazę, kurios metu 10 metų kas antrą savaitę vartojo po 40 mg adalimumabo.

RA VI ir VII tyrimuose buvo vertinama po 60  $\geq 18$  metų amžiaus pacientų, sergančių vidutiniškai aktyviu arba sunkiu reumatoidiniu artritu. Į tyrimus įtraukti pacientai arba jau vartojo adalimumabo 40 mg/0,8 ml ir skausmą injekcijos vietoje įvertino vidutiniškai mažiausiai 3 cm (taikant 0–10 cm vizualinę analoginę skalę – VAS), arba buvo anksčiau negydyti biologiniais preparatais ir jiems buvo pradėtas skirti gydymas adalimumabu 40 mg/0,8 ml. Pacientai atsitiktiniu būdu buvo atrinkti į dvi grupes: gydymui adalimumabu 40 mg/0,8 ml arba adalimumabu 40 mg/0,4 ml, kitą kartą suleidžiant vienkartinę priešingo gydymo dozės injekciją.

Pirminė I, II ir III RA tyrimų vertinamoji baigtis ir antrinė IV RA tyrimo vertinamoji baigtis buvo nustatyti pacientų dalį (procentais), kuriems pasiekiamas ACR 20 atsakas 24-ąją ar 26-ąją savaitę. Pirminė V RA tyrimo vertinamoji baigtis buvo nustatyti pacientų dalį (procentais), kuriems pasiekiamas ACR 50 atsakas 52-ąją savaitę. III ir V RA tyrimai turėjo papildomą pirminę vertinamąją baigtį - 52-ąją savaitę įvertinti ligos progresavimo lėtėjimą (nustatytą remiantis rentgeno tyrimais). III RA tyrimo pirminė vertinamoji baigtis taip pat buvo nustatyti pakitusią gyvenimo kokybę. Pirminė RA VI ir VII tyrimų vertinamoji baigtis buvo skausmas injekcijos vietoje iškart po injekcijos, įvertintas taikant 0–10 cm VAS.

#### 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 placebo kontroliuojamų tyrimų metu (pacientų dalis procentais)**

| Atsakas | I RA tyrimas <sup>a**</sup>             |                                                          | II RA tyrimas <sup>a**</sup> |                                      | III RA tyrimas <sup>a**</sup>            |                                                           |
|---------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
|         | Placebas/<br>MTX <sup>c</sup><br>N = 60 | Adalimumabas <sup>b/</sup><br>MTX <sup>c</sup><br>N = 63 | Placebas<br>N = 110          | Adalimumabas <sup>b</sup><br>N = 113 | Placebas/<br>MTX <sup>c</sup><br>N = 200 | Adalimumabas <sup>b/</sup><br>MTX <sup>c</sup><br>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 %                                                    |

<sup>a</sup> I RA tyrimas 24-ąją savaitę, II RA tyrimas 26-ąją savaitę, III RA tyrimas 24-ąją ir 52-ąją savaitėmis.

<sup>b</sup> 40 mg adalimumabo, skiriamo kas antrą savaitę.

<sup>c</sup> MTX = metotreksatas.

\*\* p < 0,01 adalimumabo lyginant su placebo.

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

III RA atviro testinio 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 (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 placebo su standartiniu gydymu (p < 0,001).

I–IV RA tyrimų metu adalimumabu gydyti pacientai pasiekė statistiškai reikšmingą ACR 20 ir 50 atsaką lyginant su placebo, 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 metotreksato 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<br>N = 257 | Adalimum<br>abas<br>N = 274 | Adalimumaba<br>s/MTX<br>N = 268 | p-<br>reikšmė <sup>a</sup> | p-<br>reikšmė <sup>b</sup> | p-<br>reikšmė <sup>c</sup> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------|---------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 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                      |
| <sup>a</sup> p-reikšmė gauta iš porinio metotreksato monoterapijos palyginimo su adalimumabo/ metotreksato kombinuotu gydymu, naudojant <i>Mann-Whitney U</i> testą. |                |                             |                                 |                            |                            |                            |
| <sup>b</sup> p-reikšmė gauta iš porinio adalimumabo monoterapijos palyginimo su adalimumabo/ metotreksato kombinuotu gydymu, naudojant <i>Mann-Whitney U</i> testą.  |                |                             |                                 |                            |                            |                            |
| <sup>c</sup> p-reikšmė gauta iš porinio adalimumabo monoterapijos palyginimo su metotreksato monoterapija, naudojant <i>Mann-Whitney U</i> 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 atsakas, ir 102 pacientams (60,0 %) – ACR 70 atsakas.

52 savaitę 42,9 % pacientų, gavusių kombinuotą gydymą adalimumabu / metotreksatu, pasiekė klinikinę remisiją (DAS 28 (CRB) < 2,6), lyginant su 20,6 % pacientų, gavusių gydymą metotreksato monoterapija ir 23,4 % pacientų, gavusių gydymą adalimumabo monoterapija. Kombinuotas gydymas adalimumabu/ metotreksatu buvo kliniškai ir statistiškai pranašesnis už gydymą metotreksato (p < 0,001) ir adalimumabo (p < 0,001) monoterapija, pasiekiant nedidelio aktyvumo ligos būklę su tais pacientais, kuriems 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/ metotreksatu gydomiems pacientams 6 ir 12 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 adalimumabo 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 III tyrimo metu gauti radiografinių rodiklių pokyčių vidurkis per 12 mėnesių**

|                                    | Placebas/<br>MTX <sup>a</sup> | Adalimumabas/MTX<br>40 mg kas antrą<br>savaitę | Placebas/MTX-<br>adalimumabas/MTX<br>(95 % pasikliautinis<br>intervalas <sup>b</sup> ) | p-reikšmė          |
|------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Bendrasis <i>Sharp</i><br>indeksas | 2,7                           | 0,1                                            | 2,6 (1,4, 3,8)                                                                         | 0,001 <sup>c</sup> |
| Erozijų indeksas                   | 1,6                           | 0,0                                            | 1,6 (0,9, 2,2)                                                                         | < 0,001            |
| STS <sup>d</sup> indeksas          | 1,0                           | 0,1                                            | 0,9 (0,3, 1,4)                                                                         | 0,002              |

<sup>a</sup> metotreksatas.

<sup>b</sup> 95 % pasikliautiniai intervalai pokyčių rodiklių skirtumams tarp metotreksato ir adalimumabo

<sup>c</sup> Remiantis analize.

<sup>d</sup> 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 V tyrime radiografinių rodiklių pokyčių vidurkis vertinant 52-ąją savaitę**

|                                    | MTX<br>N = 257<br>(95 % pasikliautinis<br>intervalas) | Adalimumaba<br>s<br>N = 274<br>(95 % pasikliautinis<br>intervalas) | Adalimumaba<br>s/MTX<br>N = 268<br>(95 % pasikliautinis<br>intervalas) | p-<br>reikšmė <sup>a</sup> | p-<br>reikšmė <sup>b</sup> | p-<br>reikšmė <sup>c</sup> |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Bendrasis <i>Sharp</i><br>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                      |

<sup>a</sup> p-reikšmė gauta iš porinio metotreksato monoterapijos palyginimo su adalimumabo/metotreksato kombinuotu gydymu, naudojant *Mann-Whitney U* testą.

<sup>b</sup> p-reikšmė gauta iš porinio adalimumabo monoterapijos palyginimo su adalimumabo/metotreksato kombinuotu gydymu, naudojant *Mann-Whitney U* testą.

<sup>c</sup> p-reikšmė gauta 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  $\leq 0,5$ ) procentinė dalis buvo reikšmingai didesnė kombinuoto gydymo adalimumabu/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 vidutinis 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/metotreksato deriniu grupes. Atitinkamos pacientų, kuriems atliekant radiologinius tyrimus nebuvo nustatytas progresavimas, dalys 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 klausimyną (*Health Assessment Questionnaire* (HAQ)) neįgalumo indeksą keturių originalių pakankamų ir gerai kontroliuojamų tyrimų metu. Tai buvo iš anksto nustatyta pirminė 52 savaičių III RA tyrimo vertinamoji baigtis. 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 placebo, o III RA tyrimo metu tai stebėta 52-ąją savaitę. Šių keturių tyrimų metu visų adalimumabo dozių (dozavimo režimų) sveikatos klausimyno trumpos formos (SF 36) rezultatai patvirtino šiuos duomenis, gauti statistiškai reikšmingi fizinio pajėgumo įvertinimo (angl. *physical component summary*, PCS) rezultatai bei statistiškai reikšmingi skausmo ir gyvybingumo skalių įvertinimo rezultatai, kai buvo vartojama 40 mg dozė kas antrą savaitę. Statistiškai reikšmingas nuovargio sumažėjimas, nustatytas pagal funkcinio lėtinių ligų gydymo vertinimo (angl. *functional assessment of chronic illness therapy* (FACIT)) klausimyno balus, pastebėtas visų trijų (I, III, IV RA) tyrimų, per kuriuos jis buvo vertinamas, metu.

III RA tyrimo metu, 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/ 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.

#### Skausmas injekcijos vietoje

Apibendrinus kryžminius RA VI ir VII tyrimus nustatytas statistiškai reikšmingas skausmo injekcijos vietoje skirtumas iškarto po vaistinio preparato suleidimo, skiriant gydymą adalimumabu 40 mg/ 0,8 ml ir adalimumabu 40 mg/ 0,4 ml (vidurkis pagal VAS – 3,7 cm ir 1,2 cm, 0–10 cm skalė,  $p < 0,001$ ). Tai atitiko 84 % skausmo injekcijos vietoje medianos sumažėjimą.

#### Ašinis spondiloartritas

##### Ankilozuojantis spondilitas (AS)

Dviejų randomizuotų, 24 savaičių trukmės, dvigubai koduotų, placebo kontroliuojamų tyrimų metu, adalimumabo 40 mg kas antrą savaitę efektyvumas buvo vertintas 393 pacientams, sergantiems aktyviu AS (vidutinis pradinis ligos aktyvumo balas [*Bath ankylosing spondylitis disease activity index* (BASDAI)] buvo 6,3 visose grupėse), kuriems nebuvo gautas pakankamas atsakas skiriant įprastinį gydymą. Septyniolios devyniems (20,1 %) pacientams kartu buvo skiriama ligą modifikuojančių priešreumatininių vaistinių preparatų, 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 (Ankilozuojantis spondilito vertinimo skalė – angl. *Assessments in Ankylosing Spondylitis*), anksčiau laiko pateko į atvirą gydymą 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 pacientams statistiškai reikšmingai palengvėjo AS požymiai ir simptomai lyginant su placebo gavusia grupe. Reikšmingas atsakas pastebėtas 2 savaitę ir išliko 24 savaites (12 lentelė).

## 12 lentelė. Gydomo veiksmingumo atsakas placebo kontroliuojamame AS tyrime – I tyrime

### Požymių ir simptomų palengvėjimas

| Atsakas                | Placebas<br>N = 107 | Adalimumabas<br>N = 208 |
|------------------------|---------------------|-------------------------|
| ASAS <sup>a</sup> 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 <sup>b</sup> 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.

<sup>a</sup> AS vertinimo skalė (angl. *Assessments in Ankylosing Spondylitis*).

<sup>b</sup> Bath ankilozuojančio spondilito ligos aktyvumo indeksas (angl. *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 AS gyvenimo kokybės klausimyną (angl. *Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire* (ASQoL)).

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

#### Ašinis spondiloartritas be radiologinių AS požymių

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas dviejų atsitiktinių imčių dvigubai koduotų placebo 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 placebo 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

grupėse), kuriems buvo stebimas nepakankamas atsakas į gydymą ar netoleravimas  $\geq 1$  NVNU, ar kurie turėjo kontraindikacijų gydymui jais.

Pradiniame taške trisdešimt trys pacientai (18 %) buvo gydomi kartu skiriant ligos eigą modifikuojančius antireumatinčius vaistinius preparatus, o 146 pacientai (79 %) gavo NVNU. Po dvigubai aklo 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 aktyvaus aSpA-brp simptomai ir požymiai statistiškai reikšmingai palengvėjo adalimumabu gydytų pacientų grupėje, lyginant su placebo grupe (13 lentelė).

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

| <b>Dvigubai koduotas tyrimas</b>                            | <b>Placebo</b> | <b>Adalimumabas</b> |
|-------------------------------------------------------------|----------------|---------------------|
| <b>Atsakas 12 savaitę</b>                                   | <b>N = 94</b>  | <b>N = 91</b>       |
| ASAS <sup>a</sup> 40                                        | 15 %           | 36 %***             |
| ASAS 20                                                     | 31 %           | 52 %**              |
| ASAS 5/6                                                    | 6 %            | 31 %***             |
| ASAS dalinė remisija                                        | 5 %            | 16 %*               |
| BASDAI <sup>b</sup> 50                                      | 15 %           | 35 %**              |
| ASDAS <sup>c,d,e</sup>                                      | -0,3           | -1,0***             |
| ASDAS neaktyvi liga                                         | 4 %            | 24 %***             |
| dj-CRB <sup>d,f,g</sup>                                     | -0,3           | -4,7***             |
| SPARCC <sup>h</sup> sakroileinių sąnarių MRT <sup>d,i</sup> | -0,6           | -3,2**              |
| SPARCC stuburo MRT <sup>d,j</sup>                           | -0,2           | -1,8**              |

<sup>a</sup>Vertinimas pagal spondiloartrito tarptautinę draugiją (angl. *Assessments in SpondyloArthritis international Society*).

<sup>b</sup> Bato ankilozuojančio spondilito ligos aktyvumo indeksas (angl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*).

<sup>c</sup> Ankilozuojančio spondilito ligos aktyvumo balas (angl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*).

<sup>d</sup> pokyčių nuo pradinės vertės vidurkis.

<sup>e</sup> n = 91 placebo ir n = 87 adalimumabas.

<sup>f</sup> didelio jautrumo C reaktyvinis baltymas (mg/l).

<sup>g</sup> n = 73 placebo ir n = 70 adalimumabas.

<sup>h</sup> Kanados spondiloartrito tyrimų konsorciumas (angl. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*).

<sup>i</sup> n = 84 placebo ir adalimumabas.

<sup>j</sup> n = 82 placebo ir n = 85 adalimumabas.

\*\*\*, \*\*, \* Statistiškai reikšmingas skirtumas,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,01$ , ir  $p < 0,05$ , 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 C reaktyviniu baltymu 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 pradinį indeksą lyginant su placebo grupe. Su sveikata susijusios gyvenimo kokybės ir fizinės funkcijos pagerėjimas išliko atviro tyrimo pratęsimo metu iki 156 savaitės.

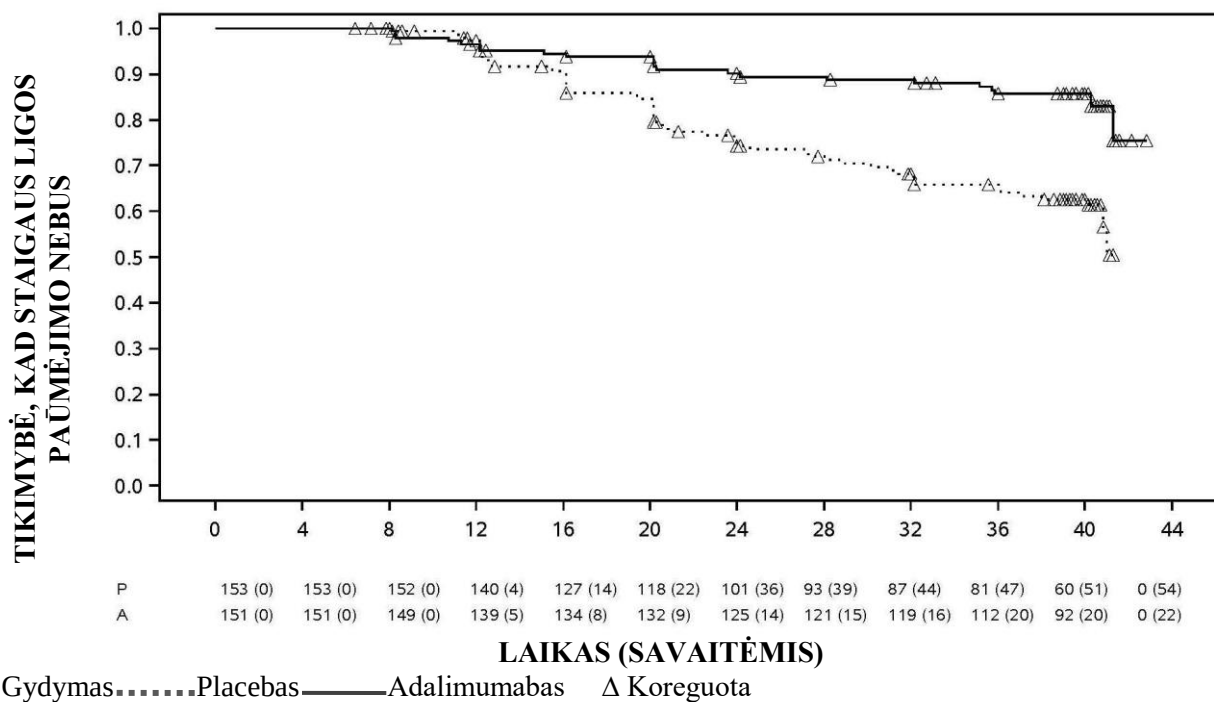
## aSpA-brp II tyrimas

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  $\geq 2$  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 placebo kontroliuojamo periodo metu arba tęstinį gydymą adalimumabu 40 mg kas antrą savaitę ( $n = 152$ ), arba gauti placebo ( $n = 153$ ) (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.

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

1 pav. Kaplan-Meier kreivės, apibendrinančios laiką iki pablogėjimo nr-axSpA II tyrime



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 adalimumabo 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 placebo kontroliuojamu nr-axSpA II tyrimo periodu**

| <b>Dvigubai koduotas tyrimas</b><br><b>Atsakas 68-ąją savaitę</b> | <b>Placebas</b><br><b>N = 153</b> | <b>Adalimumabas</b><br><b>N = 152</b> |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| ASAS <sup>a,b</sup> 20                                            | 47,1 %                            | 70,4 %***                             |
| ASAS <sup>a,b</sup> 40                                            | 45,8 %                            | 65,8 %***                             |
| ASAS <sup>a</sup> dalinė remisija                                 | 26,8 %                            | 42,1 %**                              |
| ASDAS <sup>c</sup> neaktyvi liga                                  | 33,3 %                            | 57,2 %***                             |
| Dalinis staigus ligos paūmėjimas <sup>d</sup>                     | 64,1 %                            | 40,8 %***                             |

<sup>a</sup> Vertinimas pagal spondiloartrito tarptautinę draugiją (angl. *Assessment of SpondyloArthritis international Society*).

<sup>b</sup> Pradinis įvertinimas yra apibrėžiamas kaip atvirojo gydymo pradinis įvertinimas, kai pacientams yra aktyvi liga.

<sup>c</sup> Ankilozuojančio spondilito ligos aktyvumo balas (angl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*).

<sup>d</sup> Dalinis staigus ligos paūmėjimas, apibrėžiamas kaip ASDAS  $\geq 1,3$ , 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*

Adalimumabo, skiriamo po 40 mg kas antrą savaitę, dviejų placebo 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 preparatus nuo uždegimo buvo nepakankamas, iš jų – apie 50 % vartojo metotreksatą. II PsA tyrimo trukusio 12 savaitių, metu buvo gydoma 100 pacientų, kuriems gydymas ligą modifikuojančiais vaistais preparatais 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 AS panašia psoriazine artropatija.

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

| <b>Atsakas</b> | <b>I PsA tyrimas</b>              |                                       | <b>II PsA tyrimas</b>            |                                      |
|----------------|-----------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
|                | <b>Placebas</b><br><b>N = 162</b> | <b>Adalimumabas</b><br><b>N = 151</b> | <b>Placebas</b><br><b>N = 49</b> | <b>Adalimumabas</b><br><b>N = 51</b> |
| 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 savaitių, 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 placebo, 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 placebo, lėtino periferinių sąnarių pažaidos progresavimą, palyginti su pradine reikšme (vidurkis  $\pm$  SN):  $0,8 \pm 2,5$  placebo vartojusių grupėje (24 savaitę) ir  $0,0 \pm 1,9$  ( $p < 0,001$ ) 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  $\geq 10$  % KPP, o psoriazės ploto ir sunkumo indeksas (PPSI) yra  $\geq 12$  arba  $\geq 10$ ) 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 placebo arba pradinę 80 mg adalimumabo dozę, po kurios praėjus savaitei, buvo skiriama po 40 mg vaistinio 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  $\geq$  PPSI 75, ir kurie A periodo metu atsitiktinės atrankos būdu buvo pakliuvę į gydymo aktyviu vaistiniu 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 placebo 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 placebo. Pacientai gavo placebo, 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  $\geq$  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**

|                                                                                                           | <b>Placebas</b><br>N = 398<br>n (%) | <b>Adalimumabas 40 mg</b><br>kas antrą savaitę<br>N = 814<br>n (%) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| <b>≥ PPSI 75<sup>a</sup></b>                                                                              | 26 (6,5)                            | 578 (70,9) <sup>b</sup>                                            |
| <b>PPSI 100</b>                                                                                           | 3 (0,8)                             | 163 (20,0) <sup>b</sup>                                            |
| <b>PGA: aiškus/minimalus</b>                                                                              | 17 (4,3)                            | 506 (62,2) <sup>b</sup>                                            |
| <sup>a</sup> pacientų, pasiekusių PPSI 75 atsaką, procentinė reikšmė buvo apskaičiuota pagal dažnį centre |                                     |                                                                    |
| <sup>b</sup> p < 0,001, palyginant adalimumabą ir placebo                                                 |                                     |                                                                    |

**17 lentelė. Ps II tyrimas (CHAMPION) - Veiksmingumo rezultatai 16-ąją savaitę**

|                                                                | <b>Placebo</b><br>N = 53<br>n (%) | <b>MTX</b><br>N = 110<br>n (%) | <b>Adalimumabas 40 mg</b><br>kas antrą savaitę<br>N = 108<br>n (%) |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| <b>≥ PPSI 75</b>                                               | 10 (18,9)                         | 39 (35,5)                      | 86 (79,6) <sup>a, b</sup>                                          |
| <b>PPSI 100</b>                                                | 1 (1,9)                           | 8 (7,3)                        | 18 (16,7) <sup>c, d</sup>                                          |
| <b>PGA: aiškus/minimalus</b>                                   | 6 (11,3)                          | 33 (30,0)                      | 79 (73,1) <sup>a, b</sup>                                          |
| <sup>a</sup> p < 0,001 palyginant adalimumabą ir placebo.      |                                   |                                |                                                                    |
| <sup>b</sup> p < 0,001 palyginant adalimumabą ir metotreksatą. |                                   |                                |                                                                    |
| <sup>c</sup> p < 0,01 palyginant adalimumabą ir placebo.       |                                   |                                |                                                                    |
| <sup>d</sup> 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 mažaisiais 6 taškų PPSI rodiklio padidėjimas, lyginant su 33 savaitę), tuo tarpu tai stebėta 5 % adalimumabo 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 savaitių, 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 savaitių (iš viso 160 savaitių) 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 aiškus ar minimalus PGA atsakas po 108 papildomų atviro tęstinio tyrimo savaitių (iš viso 160 savaitių) buvo atitinkamai 69,6 % ir 55,7 %.

347 pacientai, kuriems buvo gautas stabilus atsakas, dalyvavo gydymo nutraukimo ar 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 „aiškų“ 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 placebo gavusiųjų grupėmis (I ir II tyrimai) ir MTX vartojusiųjų grupe (II tyrimas). I tyrimo SF – 36 skalės fizinio ir protinio komponentų suminių rodiklių pagerėjimas taip pat buvo reikšmingas, lyginant su placebo gavusiųjų 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 pacientui, sergančiam 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 placebo 16 savaitę. Šešioliktoją savaitę pagal PGA (angl. *Physician Global Assessment* – bendrąjį gydytojo įvertinimą) skalę „švarias“ arba „beveik švarias“ plaštakas ir (arba) pėdas turėjo statistškai reikšmingai daugiau pacientų, gydytų adalimumabu, lyginant su placebo 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 placebo 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 ( $KPP \geq 10\%$  (60 % pacientų),  $KPP < 10\%$  ir  $\geq 5\%$  (40 % pacientų)).

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

| Vertinamoji baigtis                                                 | 16 savaitė<br>Kontroliuojama placebo |                                                          | 26 savaitė<br>Kontroliuojama placebo |                                                          | 52 savaitė<br>Atviras vartojimas                  |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
|                                                                     | Placebas<br>N = 108                  | Adalimumabas<br>40 mg kas<br>antrą<br>savaitę<br>N = 109 | Placebas<br>N = 108                  | Adalimumabas<br>40 mg kas<br>antrą<br>savaitę<br>N = 109 | Adalimumabas<br>40 mg kas antrą savaitę<br>N = 80 |
| $\geq$ mNAPSI 75 (%)                                                | 2,9                                  | 26,0 <sup>a</sup>                                        | 3,4                                  | 46,6 <sup>a</sup>                                        | 65,0                                              |
| PGA-F švaru / minimaliai ir<br>$\geq 2$ laipsnio pagerėjimas<br>(%) | 2,9                                  | 29,7 <sup>a</sup>                                        | 6,9                                  | 48,9 <sup>a</sup>                                        | 61,3                                              |
| Bendro pirštų nagų NAPSI<br>pokytis procentais (%)                  | -7,8                                 | -44,2 <sup>a</sup>                                       | -11,5                                | -56,2 <sup>a</sup>                                       | -72,2                                             |
| <sup>a</sup> $p < 0,001$ , adalimumabas lyginant su placebo         |                                      |                                                          |                                      |                                                          |                                                   |

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

#### *Supūliavęs hidradenitas*

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo vertinami atsitiktinės atrankos, dvigubo kodavimo, placebo kontroliuojamuose tyrimuose ir atvirame tyrimo pratęsime, kuriuose dalyvavo suaugę pacientai, sergantys vidutinio sunkumo ar sunkiu HS, 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 placebo 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 (adalimumabo 40 mg kas savaitę, adalimumabo 40 mg kas antrą savaitę arba placebo nuo 12 iki 35 savaitės). Pacientams, kurie atsitiktinės atrankos būdu A laikotarpiu buvo paskirti gauti placebo, B laikotarpiu buvo paskirta adalimumabo 40 mg kas savaitę.

Tyrime HS-II (PIONEER II) buvo tiriami 326 pacientai, gydyti 2 laikotarpiais. A laikotarpiu pacientai gavo placebo 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 (adalimumabo 40 mg kas savaitę, adalimumabo 40 mg kas antrą savaitę arba placebo nuo 12 iki 35 savaitės). Pacientams, kurie atsitiktinės atrankos būdu A laikotarpiu buvo paskirti gauti placebo, B laikotarpiu buvo skirtas placebo.

HS-I ir HS-II tyrimuose dalyvavę pacientai galėjo būti išrinkti patekti į atvirą tyrimo pratęsimą, kuriame kas savaitę buvo skiriama adalimumabo 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 HS 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-ą savaitę reikšmingai didesnis pacientų, gydytų adalimumabu skaičius, palyginti su pacientų, gavusių placebo, skaičiumi, pasiekė HiSCR. 12-ą savaitę reikšmingai didesniai 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<br>40 mg kas<br>savaitę | Placebas               | Adalimumabas<br>40 mg kas<br>savaitę |
| Supūliavusio hidradenito<br>klinikinis atsakas (HiSCR) <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | N = 154<br>40 (26,0 %) | N = 153<br>64 (41,8 %)*              | N = 163<br>45 (27,6 %) | N = 163<br>96 (58,9 %)**             |
| Odos skausmo sumažėjimas<br>≥ 30 % <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | N = 109<br>27 (24,8 %) | N = 122<br>34 (27,9 %)               | N = 111<br>23 (20,7 %) | N = 105<br>48 (45,7 %)**             |
| * $p < 0,05$ , ** $p < 0,001$ , adalimumabą lyginant su placebo.<br><sup>a</sup> Tarp visų atsitiktinės atrankos būdu atrinktų pacientų.<br><sup>b</sup> 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 didesniai 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-ą savaitę adalimumabu gydytiems pacientams, palyginti su gavusiais placebo, 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 vaistiniais preparatais, įvertintas pagal Pasitenkinimo gydymu (vaistiniais preparatais) klausimyną (TSQM – angl. *Treatment Satisfaction Questionnaire* – medicinal products; HS-I ir HS-II tyrimai) ir fizinę sveikatą, 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-ą savaitę, HiSCR vertinimas 36-ą savaitę buvo aukštesnis tiems pacientams, kuriems tęstas gydymas adalimumabu, vartojant preparatą kas savaitę, palyginti su pacientais, kuriems preparato dozavimo dažnis buvo sumažintas iki vaistinio preparato vartojimo kas antrą savaitę arba kuriems gydymas buvo nutrauktas (žr. 20 lentelę).

**20 lentelė. Pacientų<sup>a</sup>, pasiekusių HiSCR<sup>b</sup>, dalis 24 ir 36 savaites po jų perskirstymo 12 savaitę, iki tol gavus gydymą adalimumabu kas savaitę**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>Placebas<br/>(nutrauktas<br/>gydymas)<br/>N = 73</b> | <b>Adalimumabas<br/>40 mg<br/>kas antrą savaitę<br/>N = 70</b> | <b>Adalimumabas<br/>40 mg<br/>kas savaitę<br/>N = 70</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 24 savaitę                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 24 (32,9 %)                                             | 36 (51,4 %)                                                    | 40 (57,1 %)                                              |
| 36 savaitę                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 22 (30,1 %)                                             | 28 (40,0 %)                                                    | 39 (55,7 %)                                              |
| <sup>c</sup> Pacientai, kuriems bent iš dalies pasireiškė atsakas į gydymą adalimumabu 40 mg kas savaitę per 12 gydymo savaičių.<br><sup>d</sup> 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 12-ą savaitę, HiSCR vertinimas 12-ą 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 aktyvia Krono liga (Krono ligos aktyvumo indeksas (angl. *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI)  $\geq 220$  ir  $\leq 450$ ) atsitiktinės atrankos, dvigubai koduotuose, placebo kontroliuojamuose tyrimuose. Buvo leista kartu vartoti pastovias aminosalicilatų, kortikosteroidų ir (ar) imunitetą moduluojančių vaistinių 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 anksčiau 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 nebuvo 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 placebo, iš viso tyrimas truko 56 savaites. Pacientų, kuriems buvo gautas klinikinis atsakas (CDAI sumažėjo  $\geq 70$ ), 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. Pasiiekta klinikinė remisija ir atsakas (pacientų procentinė dalis)**

|                             | CD I tyrimas: Infliksimabo nevartoję pacientai |                                    |                                     | CD II tyrimas: Infliksimabą vartoję pacientai |                                      |
|-----------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------|
|                             | Placebas<br>N = 74                             | Adalimumabas<br>80/40 mg<br>N = 75 | Adalimumabas<br>160/80 mg<br>N = 76 | Placebas<br>N = 166                           | Adalimumabas<br>160/80 mg<br>N = 159 |
| 4-ąją savaitę               |                                                |                                    |                                     |                                               |                                      |
| Klinikinė remisija          | 12 %                                           | 24 %                               | 36 %*                               | 7 %                                           | 21 %*                                |
| Klinikinis atsakas (PA-100) | 24 %                                           | 37 %                               | 49 %**                              | 25 %                                          | 38 %**                               |

Visos p reikšmės 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 kitais TNF antagonistais. Remisijos palaikymo ir atsako dažnis pateiktas 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 procentinė dalis)**

|                                                                              | Placebas       | 40 mg<br>adalimumabo<br>kas antrą savaitę | 40 mg<br>adalimumabo<br>kas savaitę |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>26-oji savaitė</b>                                                        | <b>N = 170</b> | <b>N = 172</b>                            | <b>N = 157</b>                      |
| Klinikinė remisija                                                           | 17 %           | 40 %*                                     | 47 %*                               |
| Klinikinis atsakas (PA-100)                                                  | 27 %           | 52 %*                                     | 52 %*                               |
| Pacientai, remisijos metu<br>nevartoję steroidų $\geq 90$ dienų <sup>a</sup> | 3 % (2/66)     | 19 % (11/58)**                            | 15 % (11/74)**                      |
| <b>56-oji savaitė</b>                                                        | <b>N = 170</b> | <b>N = 172</b>                            | <b>N = 157</b>                      |
| Klinikinė remisija                                                           | 12 %           | 36 %*                                     | 41 %*                               |
| Klinikinis atsakas (PA-100)                                                  | 17 %           | 41 %*                                     | 48 %*                               |
| Pacientai, remisijos metu<br>nevartoję steroidų $\geq 90$ dienų <sup>a</sup> | 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.

<sup>a</sup> Vartoję kortikosteroidus tyrimo pradžioje.

Iš pacientų, kuriems nebuvo gautas atsakas 4-ąją savaitę, 43 % palaikomąjį gydymą adalimumabą gaunančių pacientų atsakas pasireiškė iki 12-osios savaitės, lyginant su 30 % palaikomąjį gydymą placebo 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 savaitių, atsako dažnis nėra reikšmingai didesnis (žr. 4.2 skyrių).

117/276 pacientų iš I CD 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 statistiškai reikšmingai pagerėjo ligai specifinio uždegiminės žarnyno ligos klausimyno (angl. *inflammatory bowel disease questionnaire* [IBDQ]) bendrasis balas atsitiktinai paskirtų gauti adalimumabo 80/40 mg ir 160/80 mg 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 placebo 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 placebo (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 8 savaitę.

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 placebo. 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 placebo: 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<br>kas antrą savaitę |
|-------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------|
| 52-oji savaitė                                                    | N = 246          | N = 248                                 |
| Klinikinis atsakas                                                | 18 %             | 30 %*                                   |
| Klinikinė remisija                                                | 9 %              | 17 %*                                   |
| Gleivinės gijimas                                                 | 15 %             | 25 %*                                   |
| Remisija nutraukus steroidų vartojimą $\geq 90$ parų <sup>a</sup> | 6 %<br>(N = 140) | 13 %*<br>(N = 150)                      |
| <b>8 ir 52-oji savaitė</b>                                        |                  |                                         |
| Ilgalaikis atsakas                                                | 12 %             | 24 %**                                  |
| Ilgalaikė remisija                                                | 4 %              | 8 %*                                    |
| Ilgalaikis gleivinės gijimas                                      | 11 %             | 19 %*                                   |

Klinikinės remisijos balas pagal Mayo skalę yra  $\leq 2$  be tarpinio balo  $> 1$ .

Klinikinis atsakas yra  $\geq 3$  taškais ir  $\geq 30$  % balų sumažėjimas pagal Mayo skalę nuo pradinės vertės ir papildomai rektalinio kraujavimo balo [RBS] (angl. *Rectal bleeding score*) sumažėjimas  $\geq 1$  arba absoliutus RBS lygus 0 ar 1.

\*  $p < 0,05$  adalimumabo vartojusios grupės duomenis lyginant su placebo vartojusios grupės duomenimis.

\*\*  $p < 0,001$  adalimumabo vartojusios grupės duomenis lyginant su placebo vartojusios grupės duomenimis.

<sup>a</sup> 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  $\geq 90$  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 placebo 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 placebo kontroliuojamų tyrimų (UV I ir II) metu. Pacientai gavo pradinę 80 mg placebo arba adalimumabo dozę ir vėliau kas antrą savaitę pradėdant 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 savaitę 60 mg per parą prednizono dozę, o vėliau - privalomą dozę 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.

Pirminė 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 vaistinių preparatų, iki kol jie galėjo gauti adalimumabo.

#### Klinikinis atsakas

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

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

| Analizė gydymas                                                                | N   | Nesėkmė N (%) | Vidutinis laikas iki nesėkmės (mėnesiai) | RS <sup>a</sup> | PI 95 % RS <sup>a</sup> | P reikšmė <sup>b</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------|------------------------------------------|-----------------|-------------------------|------------------------|
| <b>Laikas iki gydymo nesėkmės 6 savaitę ar po 6 savaitės tyrimo UV I metu</b>  |     |               |                                          |                 |                         |                        |
| 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                |
| <b>Laikas iki gydymo nesėkmės 2 savaitę ar po 2 savaitės tyrimo UV II metu</b> |     |               |                                          |                 |                         |                        |
| Pirminė analizė (ITT)                                                          |     |               |                                          |                 |                         |                        |
| Placebas                                                                       | 111 | 61 (55,0)     | 8,3                                      | --              | --                      | --                     |
| Adalimumabas                                                                   | 115 | 45 (39,1)     | NA <sup>c</sup>                          | 0,57            | 0,39, 0,84              | 0,004                  |

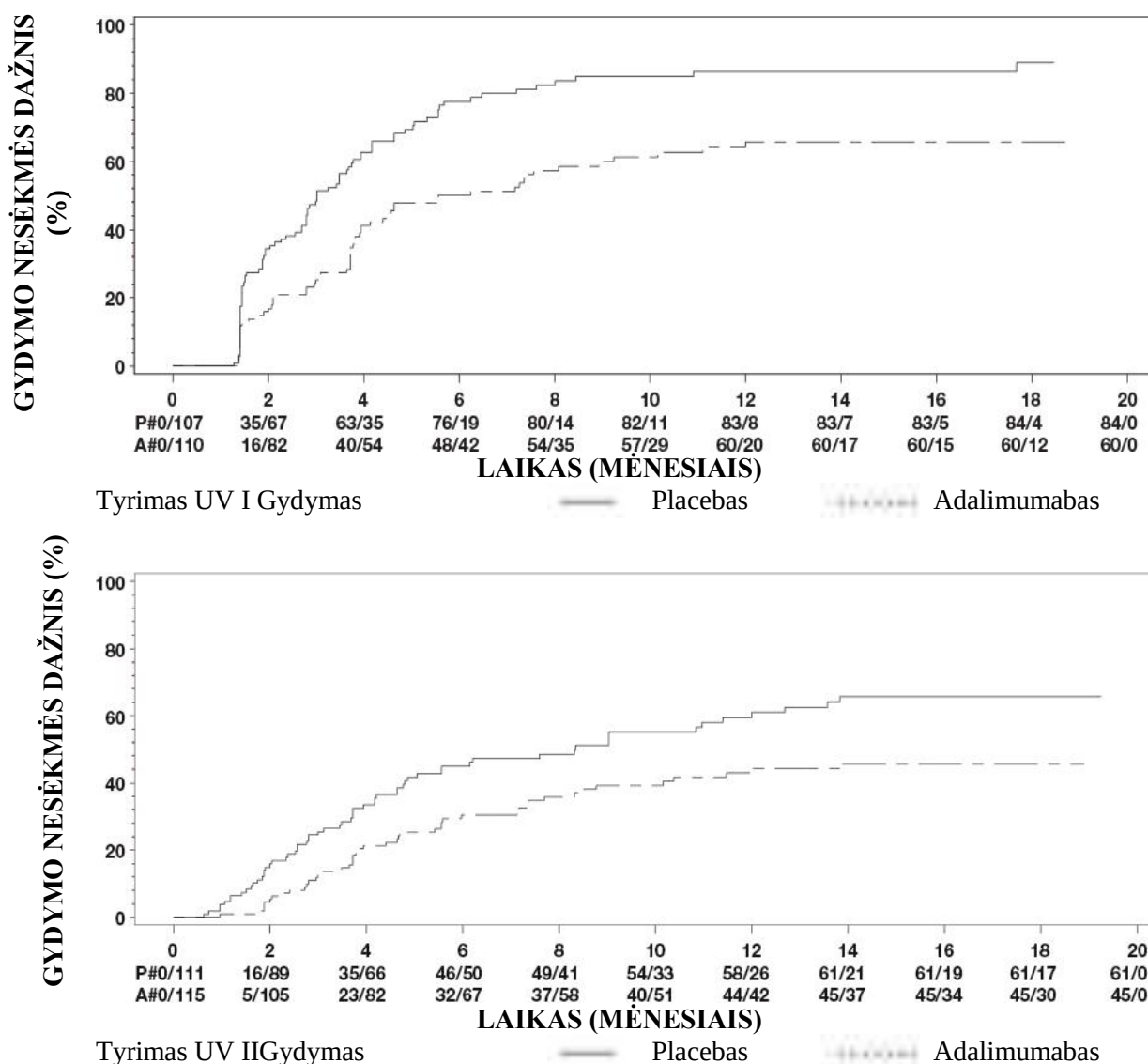
Pastaba: Gydymo nesėkmė 6 savaitę ar vėliau (tyrimo UV I metu) arba 2 savaitę ar vėliau (tyrimo UV II metu) buvo įskaičiuojama kaip įvykis. Pacientų nebedalyvavimas tyrime dėl priežasčių, kitų nei gydymo nesėkmė, buvo cenzūruojamas jų atsisakymo dalyvauti tyrime metu.

<sup>a</sup> Rizikos santykis (RS), palyginus adalimumabą ir placebo, vertinant proporcingą rizikos regresiją, kai veiksnys yra gydymas.

<sup>b</sup> Dvipusio p reikšmė iš *log rank* testo.

<sup>c</sup> 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 (reiškinių skaičius/riziką turinčių reiškinų skaičius); A# = adalimumabas (reiškinių skaičius/riziką turinčių reiškinų skaičius)

Tyrimo UV I metu statistiškai reikšmingi skirtumai adalimumabo naudai palyginus su placebo 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  $\leq 7,5$  mg steroidų dozę per parą, bei 178 (66,2 %) steroidų nevartojantiems pacientams, ligos pasireiškimo nebuvo (nebuvo aktyvių uždegiminių pažeidimų, PK ląstelių laipsnis  $\leq 0,5+$ , SD laipsnis  $\leq 0,5+$ ). 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.

Bendrai, 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 placebo, skaitinėmis vertėmis vertinant spalvinį regėjimą tyrimo UV I metu ir spalvinį regėjimą, periferinį ir artimąjį regėjimą – tyrimo UV II metu.

#### Imunogeniškumas

Gydant adalimumabu gali susidaryti prieš adalimumabą veikiančių antikūnų. Prieš adalimumabą veikiančių antikūnų susidarymas yra susijęs su klirenso padidėjimu ir adalimumabo efektyvumo sumažėjimu. Akivaizdžios koreliacijos tarp antikūnų prieš adalimumabą 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 idiopatinio poliartritu, kuriam būdinga įvairių tipų jis 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 amžiaus) sergantis jaunatviniu idiopatinio 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 gydymą. NVNU ir (arba) prednizono ( $\leq 0,2$  mg/ kg/ parą ar daugiausiai 10 mg/ parą) dozės nebuvo keistos. Atvirosios įvadinės fazės metu visi pacientai gavo nuo 24 mg/ m<sup>2</sup> iki 40 mg (maksimaliai) adalimumabo kas antrą savaitę 16 savaitių. 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<br>n (%) | Minimali, vidutinė ir<br>maksimali dozės |
|-------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------|
| Nuo 4 iki 7 metų<br>amžiaus   | 31 (18,1)                                   | 10, 20 ir 25 mg                          |
| Nuo 8 iki 12 metų<br>amžiaus  | 71 (41,5)                                   | 20, 25 ir 40 mg                          |
| Nuo 13 iki 17 metų<br>amžiaus | 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<sup>2</sup> (maksimali dozė 40 mg), arba placebo kas antrą savaitę dar 32 savaites arba iki tol, kol liga paūmėjo. Ligos paūmėjimas buvo apibrėžiamas kaip  $\geq 30\%$  pablogėjimas nuo pradinio lygio  $\geq 3$  iš 6 *Pediatric ACR* pagrindinių kriterijų,  $\geq 2$  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. Pediatriinio 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 <sup>a</sup> (n/N) | 36,8 % (14/38)              | 64,9 % (24/37) <sub>b</sub> | 43,3 % (13/30)        | 71,4 % (20/28) <sub>c</sub> |
| Vidutinis laikas iki ligos paūmėjimo                        | > 32 savaitės               | 20 savaičių                 | > 32 savaitės         | 14 savaičių                 |

<sup>a</sup> Ped ACR 30/50/70 atsakas 48-ąją savaitę reikšmingai didesnis, nei placebo grupės pacientams.

<sup>b</sup> p = 0,015.

<sup>c</sup> 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. 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.

Bendras 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 adalimumabu derinti su metotreksatu arba gydyti vien adalimumabu, 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<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto (KPP) vienkartinės poodinės adalimumabo injekcijos dozes kas antrą savaitę, neviršijant maksimalios 20 mg vienkartinės dozės. Tyrimo metu dauguma pacientų kartu taip pat vartojo MTX, o kortikosteroidų arba NVNU vartojo mažiau pacientų.

Remiantis duomenų stebėjimo metodu, 12 savaitę ir 24 savaitę, PedACR30 atsakas atitinkamai buvo 93,5 % ir 90,0 %. Pacientų su PedACR50/70/90 santykis dvilyktą 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 (Pediatriinis ACR 30) 24 savaitę (n=27 iš 30 pacientų), Pediatriinis ACR30 atsakas išliko ir atviros tęstinės tyrimo fazės metu iki 60 savaičių tiems pacientams, kurie visu šiuo laikotarpiu vartojo adalimumabo. 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 atsitiktiniu būdu 12 savaičių kas antrą savaitę gavo adalimumabo, skiriant jo 24 mg/m<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto iki maksimalios 40 mg dozės kas antrą savaitę, suleidžiama po oda, iki papildomų 192 savaičių. Pirminė vertinamoji baigtis 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 atvirą tyrimo laikotarpį iki 156-osios tyrimo savaitės 26 iš 31 (84 %) adalimumabo 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, Pediatriinio ACR 50 atsako ir Pediatriinio ACR 70 atsako, pagerėjimas.

### *Plokštelinė psoriazė vaikams*

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

Pacientai vartojo adalimumabo 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 vieną kartą per savaitę (iki 25 mg). 16-ąją savaitę teigiamas atsakas (pvz., PPSI 75) nustatytas didesniai 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 plokštelinei psoriaze sergantiems vaikams**

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

<sup>a</sup> MTX = metotreksatas.  
<sup>b</sup> p = 0,027, adalimumabo 0,8 mg/kg lyginant su MTX.  
<sup>c</sup> p = 0,083, adalimumabo 0,8 mg/kg lyginant su MTX.

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

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

### *Supūliavęs hidradenitas paaugliams*

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

### *Krono liga vaikams*

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

| 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

Pirminė 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 imunomodulatoriais nutraukimo rodikliai pateikti 30 lentelėje.

### **29 lentelė. Krono ligos vaikams tyrimas, PKLAI (PCDAI) klinikinė remisija ir atsakas**

|                                                    | Standartinė dozė<br>40/20 mg kas antrą<br>savaitę<br>N = 93 | Maža dozė<br>20/10 mg kas<br>antrą savaitę<br>N = 95 | P reikšmė* |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------|
| <b>26 savaitė</b>                                  |                                                             |                                                      |            |
| Klinikinė remisija                                 | 38,7 %                                                      | 28,4 %                                               | 0,075      |
| Klinikinis atsakas                                 | 59,1 %                                                      | 48,4 %                                               | 0,073      |
| <b>52 savaitė</b>                                  |                                                             |                                                      |            |
| Klinikinė remisija                                 | 33,3 %                                                      | 23,2 %                                               | 0,100      |
| Klinikinis atsakas                                 | 41,9 %                                                      | 28,4 %                                               | 0,038      |
| * p reikšmė lyginant Standartinę dozę su Maža doze |                                                             |                                                      |            |

**30 lentelė. Krono ligos vaikams tyrimas, gydymo kortikosteroidais arba imunomodulatoriais nutraukimas ir fistulės remisija**

|                                                          | <b>Standartinė dozė<br/>40/20 mg kas<br/>antrą savaitę</b> | <b>Maža dozė<br/>20/10 mg kas<br/>antrą savaitę</b> | <b>P reikšmė<sup>1</sup></b> |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------|
| <b>Gydymo kortikosteroidais nutraukimas</b>              | <b>N = 33</b>                                              | <b>N = 38</b>                                       |                              |
| 26 savaitė                                               | 84,8 %                                                     | 65,8 %                                              | 0,066                        |
| 52 savaitė                                               | 69,7 %                                                     | 60,5 %                                              | 0,420                        |
| <b>Gydymo imunomodulatoriais nutraukimas<sup>2</sup></b> | <b>N = 60</b>                                              | <b>N = 57</b>                                       |                              |
| 52 savaitė                                               | 30,0 %                                                     | 29,8 %                                              | 0,983                        |
| <b>Fistulės remisija<sup>3</sup></b>                     | <b>N = 15</b>                                              | <b>N = 21</b>                                       |                              |
| 26 savaitė                                               | 46,7 %                                                     | 38,1 %                                              | 0,608                        |
| 52 savaitė                                               | 40,0 %                                                     | 23,8 %                                              | 0,303                        |

<sup>1</sup> p reikšmė lyginant standartinę dozę su maža doze.

<sup>2</sup> Gydymas imunosupresantais gali būti nutraukiamas ne anksčiau nei 26 savaitę tyrėjo nuožiūra, jeigu pacientas atitinka klinikinio atsako kriterijus.

<sup>3</sup> apibūdinamas visų drenuojamų fistulių, lyginant su pradine būkle, užsidarymu, nustatomu mažiausiai 2 vizitų po pradinio vertinimo metu iš eilės.

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

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

Šimtas pacientų (n = 100), dalyvavusių Krono ligos 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 klinikiname tyrime, kuriame dalyvavo 93 vaikai nuo 5 iki 17 metų amžiaus, 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-ą ir 1-ą savaitėmis ir 1,2 mg/kg (ne didesne kaip 80 mg) doze 2-ą savaitę arba 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) įsotinamąja doze 0-ą savaitę, placebo 1-ą savaitę ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) doze 2-ą savaitę. Abi grupės 4-ą ir 6-ą savaitėmis vartojo 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg). Pakoregavus tyrimo planą, likę pradiniu laikotarpiu įtraukti 16 pacientų buvo atvirai gydomi adalimumabo įsotinamąja 2,4 mg/kg doze (ne daugiau kaip 160 mg) 0-ą ir 1-ą savaitėmis ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) doze 2-ą savaitę.

8-ą savaitę 62 pacientai, kuriems pasireiškė klinikinis atsakas pagal dalinį Mayo skalės balą (PMSangl. *Partial Mayo Score*) apibrėžiama kaip PMS sumažėjimas  $\geq 2$  balais ir  $\geq 30$  % 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 placebo, bet neįtraukti į patvirtinamąją veiksmingumo analizę.

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

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

#### Veiksmingumo rezultatai

Tyrimo pirminės vertinamosios baigtys buvo klinikinė remisija pagal PMS (apibrėžiama kaip PMS  $\leq 2$  be tarpinio balo  $> 1$ ) 8-ą savaitę ir klinikinė remisija pagal FMS (visą Mayo skalės balą, angl. *Full Mayo Score*) (apibrėžiama kaip balas pagal Mayo skalę  $\leq 2$  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**

|                    | <b>Adalimumabas<sup>a</sup><br/>Ne daugiau kaip 160 mg 0-ę<br/>savaitę / placebo 1-ą savaitę<br/>N = 30</b> | <b>Adalimumabas<sup>b, c</sup><br/>Ne daugiau kaip 160 mg 0-ę<br/>savaitę ir 1-ą savaitę<br/>N = 47</b> |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Klinikinė remisija | 13/30 (43,3 %)                                                                                              | 28/47 (59,6 %)                                                                                          |

<sup>a</sup> Adalimumabas 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) 0-ę savaitę, placebo 1-ą savaitę ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) 2-ą savaitę.

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> 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  $\geq 3$  balais ir  $\geq 30$  % nuo pradinės vertės) 8-ą savaitę atsaką turėjusiems pacientams, gleivinės gijimas (apibrėžiamas kaip Mayo endoskopijos subvienetas  $\leq 1$ ) 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 adalimumabo 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**

|                                                                  | <b>Adalimumabas<sup>a</sup><br/>Ne daugiau 40 mg kas<br/>antrą savaitę<br/>N = 31</b> | <b>Adalimumabas<sup>b</sup><br/>Ne daugiau 40 mg kas<br/>savaitę<br/>N = 31</b> |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 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 <sup>c</sup> | 4/13 (30,8 %) | 5/16 (31,3 %)  |

<sup>a</sup> Adalimumabas 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg) kas antrą savaitę.  
<sup>b</sup> Adalimumabas 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg) kiekvieną savaitę.  
<sup>c</sup> Pacientams, kurie pradžioje kartu vartojo kortikosteroidus.  
Pastaba. Pacientai, kuriems trūko duomenų 52-ą savaitę arba kurie atsitiktinės atrankos būdu 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  $\geq 20$  balų nuo pradinės vertės) ir klinikinę remisiją pagal PUCAI (apibrėžiama kaip PUCAI  $< 10$ ) 8-ą ir 52-ą savaitėmis (33 lentelė).

**33 lentelė. Tiriamųjų vertinamųjų baigčių rezultatai pagal PUCAI**

|                                                                              | 8-a savaitė                                                                                     |                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                              | Adalimumabas <sup>a</sup><br>Ne daugiau kaip 160 mg 0-ę savaitę / placebo 1-ą savaitę<br>N = 30 | Adalimumabas <sup>b,c</sup><br>Ne daugiau kaip 160 mg 0-ę savaitę ir 1-ą savaitę<br>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 <sup>d</sup><br>Ne daugiau 40 mg kas antrą savaitę<br>N = 31                       | Adalimumabas <sup>e</sup><br>Ne daugiau 40 mg kas savaitę<br>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 %)                                                                             |

<sup>a</sup> Adalimumabas 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) 0-ę savaitę, placebo 1-ą savaitę ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) 2-ą savaitę.  
<sup>b</sup> 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.  
<sup>c</sup> Neįskaičiuojant atviros adalimumabo įsotinosios 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  
<sup>d</sup> Adalimumabo 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg) kas antrą savaitę.  
<sup>e</sup> Adalimumabo 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 atsitiktinės atrankos būdu 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 palaikomojo 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

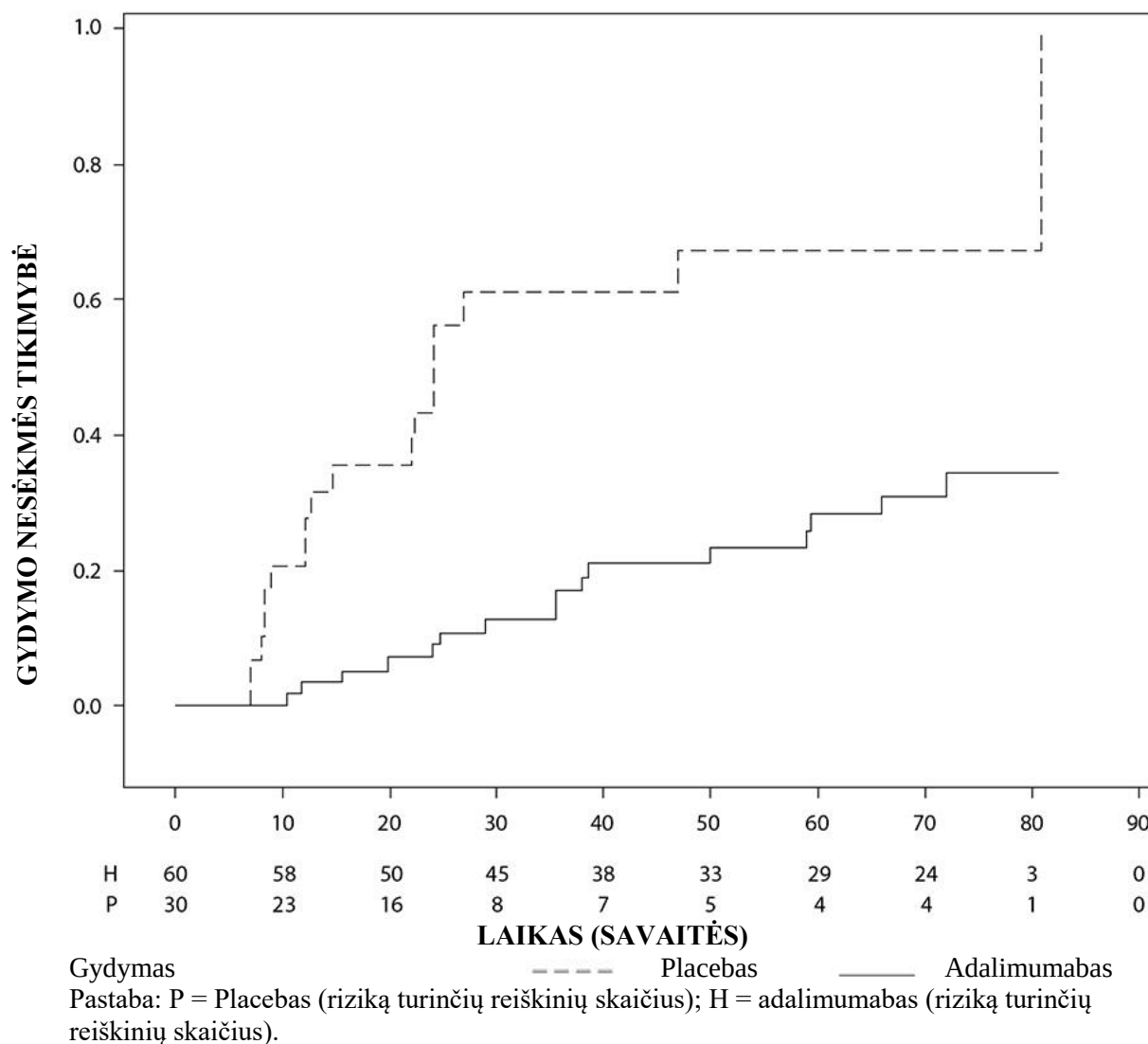
Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas atsitiktinių imčių dvigubai koduoto kontroliuojamo tyrimo su 90-čia vaikų nuo 2 iki < 18 metų amžiaus, kurie sirgo su aktyviu jaunatviniu idiopatinio artritu susijusiu neinfekciniu priekiniu uveitu ir kuriems bent 12 savaičių trukmės gydymas metotreksatu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

Pirminė 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, neleistinių vaistinių preparatų vartojimas kartu ir ilgalaikis gydymo nutraukimas.

### Klinikinis atsakas

Adalimumabas, lyginant su placebo, reikšmingai pailgino laiką iki gydymo nesėkmės (žr. 3 pav.,  $p < 0,0001$  iš *log rank* testo). Laiko mediana iki gydymo nesėkmės buvo 24,1 savaitės tiriamiesiems, gydytiems placebo, kai tuo tarpu laiko mediana iki gydymo nesėkmės tiriamiesiems, gydytiems adalimumabu, nustatyta nebuvo, nes mažiau nei pusė iš šių tiriamųjų patyrė gydymo nesėkmę. Adalimumabas reikšmingai sumažino gydymo nesėkmės riziką 75 %, lyginant su placebo, ką rodo rizikos santykis (angl. *hazard ratio*, HR = 0,25 [95 % PI:0,12, 0,49]).

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



## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbcija ir pasiskirstymas

Suleistos 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 kontrolinio preparato 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 ( $V_{ss}$ ) – 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 suaugusiems pacientams 40 mg adalimumabo buvo leidžiama į poodį kas antrą savaitę, vidutinė pastovi koncentracija buvo atitinkamai maždaug 5 µg/ml (kai kartu nevertota metotreksato) ir 8–9 µg/ml (kai kartu vartota metotreksato). Adalimumabo mažiausia koncentracija 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 amžiaus pacientams, sergantiems jaunatviniu idiopatinu poliartritu (JIA), skiriant vaistinio preparato po 24 mg/m<sup>2</sup> (iki maksimalios dozės (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.

Jlpa sergančių 2-4 metų amžiaus arba 4 metų amžiaus ir vyresnių vaikų, sveriančių < 15 kg, kurie gydyti adalimumabu, skiriant 24 mg/m<sup>2</sup>, 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 amžiaus pacientams, sergantiems su entezitu susijusiu artritu, skiriant vaistinio preparato po 24 mg/m<sup>2</sup> (iki maksimalios dozės (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 mažiausia pusiausvyrinė koncentracija buvo 5 µg/ml.

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

Krono liga sergantiems pacientams pradinio periodu, po įsotinosios 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. Pradinio periodu, po įsotinosios 160 mg adalimumabo dozės 0-inę savaitę ir 80 mg adalimumabo dozės 2-ąją savaitę, mažiausia adalimumabo koncentracija serume būna maždaug 12 µg/ml. Krono liga sergantiems pacientams, kurie vartojo palaikomąją 40 mg adalimumabo dozę kas antrą savaitę, vidutinė pusiausvyrinė mažiausia koncentracija buvo maždaug 7 µg/ml.

Suaugusiems pacientams, sergantiems HS, po 160 mg adalimumabo dozės 0-ąją savaitę ir 80 mg 2-ąją savaitę, 2-ąją ir 4-ąją savaitę pasiekama mažiausia adalimumabo koncentracija serume būna maždaug 7–8 µg/ml. Gdomiems 40 mg adalimumabo dozė 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 persikryžaviu vaikams, sergantiems kitomis ligomis (vaikų psoriaze, jaunatviniu idiopatinio artritu, vaikų Krono liga ir su entezitu susijusiu artritu). Rekomenduojamas vaistinio preparato dozavimas paaugliams, sergantiems HS, 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 suaugusiems rekomenduojamą 40 mg dozę kas savaitę.

Vaikams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkia Krono liga (KL), atvira įsotinama 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 ( $\pm$  SD) adalimumabo koncentracija serume 52-ąją savaitę buvo  $15,3 \pm 11,4$   $\mu\text{g/ml}$  (40/20 mg, kas savaitę) ir  $6,7 \pm 3,5$   $\mu\text{g/ml}$  (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 mažiausia adalimumabo koncentracija kraujo serume būna apie 12  $\mu\text{g/ml}$ . Opiniu kolitu sergantiems pacientams, gavusiems palaikomąją 40 mg adalimumabo dozę kas antrą savaitę, vidutinė pusiausvyrinė koncentracija siekė apie 8  $\mu\text{g/ml}$ .

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  $5,01 \pm 3,28$   $\mu\text{g/ml}$  52-ą savaitę. Pacientų, kurie vartojo 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg) kiekvieną savaitę, vidutinė ( $\pm$  SN) pusiausvyrinė mažiausia adalimumabo koncentracija serume buvo  $15,7 \pm 5,60$   $\mu\text{g/ml}$  52-ą savaitę.

Uveitu sergantiems suaugusiems pacientams įsotinamoji dozė yra 80 mg adalimumabo 0-inę savaitę, vėliau pradedant 1-ąją savaitę kas antrą savaitę skiriant 40 mg adalimumabo buvo pasiekta maždaug 8-10  $\mu\text{g/ml}$  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 idiopatinio artritu, Krono liga ir su entezitu susijusiu artritu). Klinikinių įsotinamosios dozės < 6 metų amžiaus 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  $\geq 40$  kg sveriančius vaikus, sergančius KL ir OK).

#### Ekspozicijos ir atsako santykis vaikų populiacijoje

Remiantis klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo jaunatviniu idiopatinio artritu (jaunatviniu idiopatinio poliartritu ir su entezitu susijusiu artritu) sergantys pacientai, duomenimis buvo nustatytas ekspozicijos ir atsako santykis tarp vaistinio preparato koncentracijos kraujo plazmoje ir PedACR 50 (pagerėjimas mažiausiai 50 %, vertinant pagal Amerikos reumatologijos koledžo kriterijus) atsako. Adalimumabo koncentracija kraujo plazmoje, kuri sukelia pusę didžiausios PedACR 50 atsako tikimybės (EC50), buvo 3  $\mu\text{g/ml}$  (95 % pasikliautinis intervalas: 1-6  $\mu\text{g/ml}$ ).

Ekspozicijos-atsako santykis tarp adalimumabo koncentracijos ir veiksmingumo vaikų, sergančių sunkia lėtine plokšteline psoriaze, organizme buvo nustatytas pagal PPSI 75 (pagerėjimas 75 %, vertinant psoriazės pažeistą odos plotą ir ligos sunkumą) ir PGA (gydytojo bendro įvertinimo) 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  $\mu\text{g/ml}$  (95 % pasikliautinis intervalas: atitinkamai 0,4-47,6 ir 1,9-10,5).

#### Eliminacija

Populiacinės 1 300 RA sergančių pacientų farmakokinetikos analizės 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 antikūnais prieš adalimumabą, 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 funkcija.

### **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 postnatalinio 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**

Natrio chloridas  
Sacharozė  
Polisorbatas 80  
Injekcinis vanduo  
Vandenilio chlorido rūgštis (pH koregavimui)  
Natrio hidroksidas (pH koregavimui)

### **6.2 Nesuderinamumas**

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

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

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

Vienas užpildytas švirkštas ar užpildytas švirkštiklis gali būti laikomas ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje ne daugiau kaip 30 dienų. Užpildytas švirkštas ar švirkštiklis turi būti apsaugotas nuo šviesos ir sunaikintas, jei nepanaudojamas per 30 dienų.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

#### Hukyndra 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

0,4 ml injekcinio tirpalo yra užpildytame švirkšte (I tipo stiklo) su fiksuota 29 dydžio adata, su stūmokliu ir adatos apsauginiu gaubteliu bei stūmoklio kamščiu (iš brombutilo gumos).

Pakuotėje yra: 1, 2 arba 6 užpildyti švirkštai su 1, 2 arba 6 alkoholiu suvilgytais tamponais lizdinėje plokštelėje.

#### Hukyndra 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

0,4 ml injekcinio tirpalo yra užpildytoje injekcinėje sistemoje su adata (autoinjektoriuje), kurioje yra I tipo stiklo užpildytas švirkštas su fiksuota 29 dydžio adata ir stūmoklio kamščiu (iš brombutilo gumos). Švirkštiklis yra vienkartinio naudojimo išmetama, rankinė, mechaninio švirkštimo priemonė.

Pakuotėje yra: 1, 2 arba 6 užpildyti švirkštikliai PVC / PE lizdinėje plokštelėje ir 1, 2 arba 6 alkoholiu suvilgyti tamponai..

#### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

### **7. REGISTRUOTOJAS**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Vokietija

### **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

#### Hukyndra 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

EU/1/21/1589/001  
EU/1/21/1589/002  
EU/1/21/1589/003

#### Hukyndra 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

EU/1/21/1589/004  
EU/1/21/1589/005  
EU/1/21/1589/006

### **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data: 2021 m. lapkričio 15 d.

### **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

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

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hukyndra 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
Hukyndra 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Hukyndra 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
Kiekviename 0,8 ml vienadoziame užpildytame švirkšte yra 80 mg adalimumabo (*adalimumabum*).

Hukyndra 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje  
Kiekviename 0,8 ml vienadoziame užpildytame švirkštiklyje yra 80 mg adalimumabo (*adalimumabum*).

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

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename ml yra 1 mg polisorbato 80.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija).  
Skaidrus ir bespalvis tirpalas.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Reumatoidinis artritas

Hukyndra, vartojant kartu su metotreksatu, skirtas:

- suaugusiųjų vidutinio sunkumo ar sunkaus aktyvaus reumatoidinio artrito gydymui, kai ligą modifikuojančių vaistinių preparatų nuo reumato (LMVPR), įskaitant ir metotreksatą, poveikis nepakankamas;
- anksčiau metotreksatu negydytų suaugusiųjų sunkaus, aktyvaus ir progresuojančio reumatoidinio artrito gydymui.

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

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

### Psoriazė

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

### Supūliavęs hidradenitas

Hukyndra skirtas aktyvaus vidutinio sunkumo ir sunkaus HS (pūlingam prakaito liaukų uždegimui) gydymui suaugusiems 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

Hukyndra skirtas 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

Hukyndra skirtas 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) imunomodulatoriais, arba kurie netoleravo tokio gydymo arba tokiam gydymui buvo kontraindikacijų.

### Opinis kolitas

Hukyndra 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 vaistinių preparatų netoleruoja ar kuriems yra kontraindikacijų tokiam gydymui.

### Vaikų opinis kolitas

Hukyndra skirtas gydyti vidutinio sunkumo ir sunkaus aktyvaus opinio kolito gydymui vaikams (nuo 6 metų), kuriems atsakas į įprastą gydymą, įskaitant gydymą kortikosteroidais ir (arba) 6-merkaptopurinu (6-MP) arba azatioprinu (AZA), buvo nepakankamas, arba kurie tokių vaistinių preparatų netoleruoja ar kuriems toks gydymas yra kontraindikuotinas.

### Uveitas

Hukyndra skirtas neinfekcinio vidurinio ir užpakalinio uveito bei panuveito gydymui suaugusiems pacientams, kuriems nebuvo tinkamo atsako į gydymą kortikosteroidais, pacientams, kuriems yra reikalingas tausojantis kortikosteroidų gydymas, ar kuriems gydymas kortikosteroidais netinka.

### Vaikų uveitas

Hukyndra skirtas vaikų lėtinio neinfekcinio priekinio uveito gydymui vyresniems kaip 2 metų amžiaus vaikams, kuriems nebuvo tinkamo organizmo atsako į įprastą gydymą arba jo netoleravo, arba kuriems įprastas gydymas netinka.

## **4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

Gydymą Hukyndra gali pradėti ir stebėti tik gydytojas, turintis patirties diagnozuojant ir gydant būkles, kurių gydymui skirtas Hukyndra. Prieš skiriant gydymą Hukyndra, oftalmologams patariama pasitarti su tinkamu specialistu (žr. 4.4 skyrių). Hukyndra gydomiems pacientams turi būti išduota paciento priminimo kortelė.

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

Gydymo Hukyndra metu kartu skiriami kiti vaistiniai preparatai (pvz., kortikosteroidai ir / ar imunosupresantai) turi būti skiriami optimaliomis dozėmis.

### Dozavimas

#### *Reumatoidinis artritas*

Reumatoidiniu artritu sergantiems suaugusiesiems rekomenduojama Hukyndra dozė yra 40 mg adalimumabo dozė. Ši dozė leidžiama į poodį kas antrą savaitę. Gydymo Hukyndra metu reikia toliau vartoti metotreksatą.

Gydymo Hukyndra metu galima toliau vartoti gliukokortikoidus, salicilatus, nesteroidinius vaistinius preparatus nuo uždegimo (NVNU) 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 Hukyndra efektyvumas po 40 mg kas antrą savaitę, gali būti naudinga padidinti dozę iki 40 mg adalimumabo kas savaitę arba po 80 mg kas antrą savaitę.

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

#### *Psoriazė*

Suaugusiesiems rekomenduojama Hukyndra dozė yra pradinė 80 mg dozė, suleidžiama po oda, vėliau, praėjus savaitei po pradinės dozės, kas antrą savaitę suleidžiama po oda po 40 mg. Palaikomajai dozei tiekiamas Hukyndra 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte ir (arba) užpildytame švirkštiklyje.

Tęstinį, ilgesnį nei 16 savaitių, gydymą reikia atidžiai dar kartą apsvarstyti tiems pacientams, kuriems per šį laikotarpį nebuvo gauta atsako.

Praėjus 16 savaitių, pacientams, kuriems nebuvo tinkamo atsako į gydymą Hukyndra 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 arba 80 mg kas antrą savaitę nėra tinkamo paciento organizmo atsako, reikia iš naujo atidžiai apsvarstyti gydymo naudą ir riziką (žr. 5.1 skyrių). Jei padidinus dozę iki 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę tinkamas atsakas gautas, vėliau galima sumažinti dozę iki 40 mg kas antrą savaitę.

#### *Supūliavęs hidradenitas*

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

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

Jei gydymą reikia laikinai nutraukti, atnaujinus gydymą vėl galima vartoti Hukyndra 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 Hukyndra dozė vidutinio sunkumo ar sunkia aktyvia Krono liga sergantiems suaugusiems 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 po dvi 80 mg injekcijas per vieną parą arba po vieną 80 mg injekciją dvi paras iš eilės), po to 80 mg 2-ąją savaitę, bet reikia nepamiršti, kad nepageidaujamų reiškinių rizika pradinio gydymo metu yra didesnė.

Po pradinio įsotinamojo gydymo rekomenduojama dozė yra 40 mg kas antrą savaitę į poodį. Bet jeigu pacientui nustojus vartoti Hukyndra ligos požymiai ir simptomai pasikartoja, galima vėl pradėti vartoti Hukyndra. 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 Hukyndra po 40 mg kas antrą savaitę blogėja, būklė gali pagerėti padidinus Hukyndra dozę iki 40 mg kas 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 iš naujo atidžiai įvertinti, ar tikslinga tęsti gydymą.

### *Opinis kolitas*

Rekomenduojama Hukyndra pradinė dozė suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkiu opiniu kolitu, yra 160 mg 0-inę savaitę (skiriant dvi 80 mg injekcijas per vieną parą arba po vieną 80 mg injekciją per parą dvi paras iš eilės) ir 80 mg 2-ąją savaitę. Po pradinio įsotinamojo 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 40 mg kas antrą savaitę sumažėjęs, gali būti naudinga padidinti Hukyndra dozę iki 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Turimais duomenimis klinikinis atsakas paprastai pasiekiamas per 2-8 gydymo savaites. Gydymo Hukyndra nereikėtų tęsti tiems pacientams, kurie per šį laikotarpį nesulaukė atsako.

### *Uveitas*

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

Adalimumabo poveikis šiems pacientams netirtas, todėl dozavimo rekomendacijų nėra.



## Vaikų populiacija

### Plokštelinė psoriazė vaikams

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo nustatytas 4–17 metų amžiaus vaikams, sergantiems plokšteline psoriaze. Rekomenduojama Hukyndra dozė yra ne daugiau kaip 40 mg vienoje dozėje.

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

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

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

Turi būti atidžiai iš naujo apsvarstyta, ar toliau tęsti gydymą pacientui, kuriam per 12 gydymo savaitių nepagerėjo.

Jei gydymas pertraukiamas, gydymą Hukyndra 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 amžiaus pacientams, sergantiems Krono liga, rekomenduojama Hukyndra dozė priklauso nuo kūno svorio (1 lentelė). Hukyndra vartojamas leidžiant po oda.

**1 lentelė. Hukyndra dozavimas vaikams, sergantiems Krono liga**

| Paciento svoris | Pradinė dozė                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Palaikomoji dozė pradedant nuo 4 savaitės |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| < 40 kg         | <ul style="list-style-type: none"><li>• 40 mg 0-inę savaitę ir 20 mg 2-ąją savaitę</li></ul> <p>Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, įvertinus, kad vartojant didesnę įsotinamąją dozę galima didesnė šalutinio poveikio rizika, galima vartoti tokią dozę:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 80 mg 0-inę savaitę ir 40 mg 2-ąją savaitę</li></ul>  | 20 mg kas antrą savaitę                   |
| ≥ 40 kg         | <ul style="list-style-type: none"><li>• 80 mg 0-inę savaitę ir 40 mg 2-ąją savaitę</li></ul> <p>Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, įvertinus, kad vartojant didesnę įsotinamąją dozę galima didesnė šalutinio poveikio rizika, galima vartoti tokią dozę:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 160 mg 0-inę savaitę ir 80 mg 2-ąją savaitę</li></ul> | 40 mg kas antrą savaitę                   |

Pacientams, kuriems nepasireiškia 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 pagal šią indikaciją.

#### Opinis kolitas vaikams

Rekomenduojama Hukyndra dozė opiniu kolitu sergantiems pacientams nuo 6 iki 17 metų amžiaus priklauso nuo kūno svorio (2 lentelė). Hukyndra yra leidžiamas po oda.

**2 lentelė. Hukyndra dozė opiniu kolitu sergantiems vaikams**

| Paciento svoris | Pradinė dozė                                                                                                                                                                                                                                  | Palaikomoji dozė pradedant nuo 4-os savaitės*                             |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| < 40 kg         | <ul style="list-style-type: none"><li>• 80 mg 0-ą savaitę (leidžiama viena 80 mg injekcija) ir</li><li>• 40 mg 2-ą savaitę (leidžiama viena 40 mg injekcija)</li></ul>                                                                        | <ul style="list-style-type: none"><li>• 40 mg kas antrą savaitę</li></ul> |
| ≥ 40 kg         | <ul style="list-style-type: none"><li>• 160 mg 0-ą savaitę (leidžiamos dvi 80 mg injekcijos per vieną parą arba viena 80 mg injekcija per parą dvi paras iš eilės) ir</li><li>• 80 mg 2-ą savaitę (leidžiama viena 80 mg injekcija)</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• 80 mg kas antrą savaitę</li></ul> |

\*Vaikai, kuriems sukanka 18 metų amžiaus vartojant Hukyndra, turėtų tęsti jiems skirtą palaikomąją dozę.

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

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

#### Vaikų uveitas

Pacientams nuo 2-ųjų metų amžiaus, sergantiems uveitu, rekomenduojama Hukyndra dozė priklauso nuo kūno svorio (3 lentelė). Hukyndra vartojamas leidžiant po oda.

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

**3 lentelė. Hukyndra dozė 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 Hukyndra 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 adalimumabo įsotinamosios dozės vartojimą jaunesniems kaip 6 metų amžiaus vaikams nėra (žr. 5.2 skyrių).

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

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

#### Vartojimo metodas

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

Hukyndra tiekiamas kitokio stiprumo ir kitokiuose prietaisuose.

#### **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/IV NYHA 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 Hukyndra būtina atidžiai stebėti dėl infekcijų, įskaitant ir tuberkuliozės. Kadangi adalimumabo eliminacija gali trukti iki keturių mėnesių, todėl visą šį laikotarpį reikia tęsti stebėjimą.

Hukyndra 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, kokcidiodiomikozė ar blastomikozė, prieš pradedant gydymą Hukyndra turi būti apsvaistytas gydymo rizika ir nauda (žr. *Kitos oportunistinės infekcijos*).

Pacientus, kuriems gydantis Hukyndra 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, Hukyndra vartojimą nutraukti. Gydytojai turi atsargiai skirti adalimumabą 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. Pranešta apie su infekcijomis susijusias hospitalizacijas ar mirtis.

##### *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 Hukyndra, reikia iširti dėl aktyvios ar 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 odos mėginį ir rentgenologinį krūtinės ląstos tyrimą. Apie šiuos tyrimus ir jų rezultatus rekomenduojama pažymėti paciento priminimo kortelėje. Gydytojus reikia įspėti apie galimą klaidingai neigiamą tuberkulino odos mėginio rezultatą, ypač pacientams, kurie sunkiai serga arba kuriems yra imunodeficitas.

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

Visose toliau 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 Hukyndra, būtina pradėti tinkamą gydymą pagal vietines rekomendacijas, skiriant profilaktinį prieštuberkuliozinį gydymą.

Apie profilaktinį prieštuberkuliozinį gydymą taip pat reikia pagalvoti prieš pradedant Hukyndra 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 Hukyndra arba po gydymo šiuo vaistiniu preparatu pasireiškia tuberkuliozės infekcijai būdingų požymių ar simptomų (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 požymiai ir 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 ir nedelsiant nutraukti gydymą Hukyndra. 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, lėtiniam viruso nešiotojams (t.y. turintiems paviršinį antigeną), pasitaikė hepatito B reaktyvacijos atvejų. Kai kurie atvejai baigėsi mirtimi. Prieš pradedant gydyti Hukyndra, pacientus reikia iširti 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 Hukyndra, 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 Hukyndra 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. Gydytojai, turi gerai pasvarstyti, ar skirti Hukyndra pacientams, kuriems yra ar neseniai atsirado demielinizuojančių centrinės ar periferinės nervų sistemos sutrikimų; pasireiškus kuriam nors iš šių sutrikimų, reikia apsvarstyti Hukyndra vartojimo nutraukimą. Yra žinomas ryšys tarp vidurinio uveito ir demielinizuojančių centrinės nervų sistemos sutrikimų. Pacientams, sergantiems neinfekciniu viduriniu uveitu, prieš pradėdant gydymą Hukyndra 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 adalimumabo 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, Hukyndra vartojimą reikia nedelsiant reikia 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 / 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  $\leq 18$  metų amžiuje), įskaitant ir adalimumabą, vaistui jau esant rinkoje. Maždaug pusė jų buvo limfomos. Kiti atvejai buvo labai įvairūs piktybiniai susirgimai ir apima 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 hepatospleninės 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, hepatospleninės T-ląstelių limfomos atvejų pasireiškė jauniems suaugusiems pacientams, kurie uždegiminės žarnų ligos gydymui kartu vartojo azatioprino ar 6-merkaptopurino. Reikia gerai apsvarstyti galimą pavojų kartu skiriant Hukyndra su azatioprinu ar 6-merkaptopurinu. Hukyndra gydomiems pacientams paneigti hepatospleninės 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 Hukyndra (žr. 4.8 skyrių).

Prieš pradėdant gydyti Hukyndra ir gydymo metu, visus pacientus, ir ypač tuos, kurie anksčiau buvo intensyviai gydomi imunosupresantais, ar pacientus, sergančius psoriaze, kuriems buvo skiriamas psoraleno ir švitinimo ultravioletiniais A spinduliais (angl. *Psoralen plus ultraviolet light A, PUVA*) gydymas, reikia ištirti dėl nemelanominio odos vėžio. Yra duomenų apie melanomą ir Merkelio ląstelių karcinomą pacientams, gydytiems TNF antagonistais, taip pat ir adalimumabu (žr. 4.8 skyrių).

Tiriamąjį klinikinį tyrimą metu, kuriame buvo vertinamas kito TNF antagonisto infliksimabo naudojimas pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkia lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) forma, buvo gauta pranešimų apie didesnę piktybinių navikų, dažniausiai plaučių ar galvos bei kaklo srities, atvejų skaičių tarp infliksimabu gydytų pacientų, 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 piktybinėms 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 sklerozuojančiu 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 aplastinę anemiją, gydant TNF antagonistais. Gydant adalimumabu buvo stebima nepageidaujamų reiškinų hematologinėje sistemoje, įskaitant ir mediciniškai reikšmingą citopeniją (pvz., trombocitopeniją, leukopeniją). Visiems pacientams, vartojantiems Hukyndra, reikia 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 Hukyndra reikia nutraukti pacientams, kuriems patvirtinta reikšminga hematologinė patologija.

#### Vakcinacija

Panašus antikūnų atsakas į vakcinaciją standartine 23-valente pneumokokine vakcina ir gripo viruso trivalente vakcina buvo su 226 suaugusiais asmenimis, sergančiais reumatoidiniu artritu, kurie buvo gydomi adalimumabu arba placebo, atlikto tyrimo metu. Nėra duomenų apie antrinę infekcijos perdavimą adalimumabu gydomiems pacientams su gyvomis vakcinomis.

Prieš pradėdant gydymą Hukyndra vaikams, jeigu įmanoma, rekomenduojama atlikti visus skiepus, numatytus galiojančioje skiepų programoje.

Pacientai, vartojantys Hukyndra, 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. Hukyndra reikia atsargiai skirti

pacientams, kuriems yra nesunkus širdies nepakankamumas (I/II NYHA klasė). Hukyndra 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 Hukyndra reikia nutraukti.

#### Autoimuniniai procesai

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

#### Biologinių LMARV ar TNF antagonistų vartojimas kartu

Klinikinių tyrimų metu, kai anakinra buvo vartotas kartu su kitu TNF antagonistu, etanerceptu, stebėta sunkių infekcijų be papildomos klinikinės naudos, lyginant su vien etanercepto vartojimu. Dėl nepageidaujamo reiškinių, stebėto vartojant etanercepto ir anakinros derinį, prigimties, panašus toksinis poveikis taip pat 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 chirurginių procedūrų saugumo patirties pacientams, gydomiems adalimumabu. Jeigu yra suplanuota chirurginė procedūra, reikia atkreipti dėmesį į ilgą adalimumabo pusinės eliminacijos laiką. Hukyndra vartojantis pacientas, kuriam tuo metu reikalinga chirurginė intervencija, turi būti atidžiai stebimas dėl galimų infekcijų, joms pasireiškus, turi būti imtasi atitinkamų priemonių. Yra mažai saugumo patirties pacientams, kuriems vartojant adalimumabą, buvo atliekama artroplastika.

#### Plonosios žarnos obstrukcija

Tai, kad negaunamas atsakas gydant Krono ligą, gali rodyti, kad yra fiksuota fibrozinė striktūra, dėl kurios gali reikėti gydyti chirurginiu būdu. Turimi duomenys rodo, kad adalimumabo vartojimas striktūrų nesukelia ar 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 mirė. Gydant senyvus žmones ypatingas dėmesys turi būti skiriamas infekcijų rizikai.

#### Vaikų populiacija

Žr. pirmiau pateiktą poskyrį „Vakcinacija“.

#### Pagalbinės medžiagos

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

#### *Hukyndra 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte*

Kiekviename šio vaistinio preparato užpildytame švirkšte yra 0,8 mg polisorbato 80, tai atitinka 1 mg/ml. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų.

*Hukyndra 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje*

Kiekviename šio vaistinio preparato užpildytame švirkštiklyje yra 0,8 mg polisorbato 80, tai atitinka 1 mg/ml. Polisorbitai gali sukelti alerginių reakcijų.

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Adalimumabas buvo tirtas pacientams, sirgusiems reumatoidiniu artritu, jaunatviniu idiopatinio poliartritu ir psoriazinio 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**

##### Vaisingos moterys

Vaisingos moterys turi vartoti adekvačią kontracepciją nėštumui išvengti Hukyndra 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 įtrauktos 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. Pirminė vertinamoji baigtis 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 (ŠS) – 1,31; 95 % pasikliautinis intervalas (PI) – 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 ŠS – 1,14; 95 % PI – 0,31-4,16). Bendrai vertinant RA ir KL sergančias moteris, koreguotas šansų santykis (atsižvelgiant į skirtumus pradinio vertinimo metu) buvo 1,10 (95 % PI – 0,45-2,73). Nebuvo nustatyta aiškių skirtumų, vertinant adalimumabu gydytų moterų ir negydytų moterų antrines vertinimo baigtis: 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 atsitiktininės atrankos metodas.

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

Nėštumo laikotarpiu vartojamas adalimumabas dėl TNF- $\alpha$  slopinimo gali sutrikdyti normalų naujagimių imuninį atsaką. Adalimumabą nėštumo metu galima vartoti tik jei būtinai reikia.



Adalimumabas gali prasiskverbti 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 Hukyndra galima vartoti žindymo laikotarpiu.

### Vaisingumas

Ikiklinikinių duomenų apie adalimumabo poveikį vaisingumui nėra.

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Hukyndra gali nežymiai veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vartojant Hukyndra gali atsirasti svaigimas 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 idiopatinio artritu (jaunatviniu idiopatinio poliartritu ir su entezitu susijusiu artritu), o taip pat pacientai, sergantys ašiniu spondiloartritu (AS, ašiniu spondiloartritu be radiologinių AS požymių), psoriazinio artritu, Krono liga, opiniu kolitu, psoriaze, HS ir uveitu. Į pagrindinius kontroliuojamus tyrimus buvo įtraukti 6 089 pacientai, gavę adalimumabo, ir 3 801 pacientas, gydytas placebo ar aktyviu palyginamuoju 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 vaistinį preparatą.

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 nepageidaujamo poveikio vaikams dažnis ir tipas buvo panašus, kaip suaugusiems.

### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau pateiktas nepageidaujamų reakcijų sąrašas yra pagrįstas klinikinių tyrimų patirtimi bei patirtimi, įgyta vaistinių preparatų pateikus į rinką. Reakcijos išvardytos toliau pateiktoje 4 lentelėje pagal organų sistemų klases ir dažnį: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas ( $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ); nedažnas ( $\geq 1/1\,000$  iki  $< 1/100$ ); retas ( $\geq 1/10\,000$  iki  $< 1/1\,000$ ) ir dažnis nežinomas – (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. Išvardyti didžiausiu dažniu pasireiškiantys nepageidaujami poveikiai, skiriant įvairioms indikacijoms. Žvaigždutė (\*), atsirandanti stulpelyje „Organų sistemų klasės“, nurodo, kad daugiau informacijos yra pateikiama 4.3, 4.4 ir 4.8 skyriuose.

**4 lentelė: Nepageidaujamas poveikis**

| Organų sistemų klasė                                                          | Dažnis       | Nepageidaujama reakcija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekcijos ir infestacijos*                                                   | Labai dažnas | Kvėpavimo takų infekcijos (įskaitant viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų infekciją, pneumoniją, sinusitą, faringitą, nazofaringitą ir herpes viruso sukeltą pneumoniją)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                               | Dažnas       | Sisteminės infekcijos (įskaitant sepsį, kandidozę ir gripą),<br>virškinimo trakto infekcijos (įskaitant virusinę gastroenteritą),<br>odos ir minkštųjų audinių infekcijos (įskaitant paronichiją, celiulitą, impetigą, nekrotizuojantį fasciitą ir juostinę pūslelinę),<br>ausų infekcijos,<br>burnos ertmės infekcijos (įskaitant herpes simplex, burnos ertmės herpes ir dantų infekcijas),<br>lytinių takų infekcijos (įskaitant vulvovaginalinę grybelinę infekciją),<br>šlapimo takų infekcijos (įskaitant pielonefritą),<br>grybelinės infekcijos,<br>sąnarių infekcijos |
|                                                                               | Nedažnas     | Neurologinės infekcijos (įskaitant virusinę meningitą),<br>oportunistinės infekcijos ir tuberkuliozė (įskaitant kokcidioidomikozę, histoplazmozę ir mycobacterium avium komplekso infekcijas),<br>bakterinės infekcijos,<br>akių infekcijos,<br>divertikulitas <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)* | Dažnas       | Odos vėžys išskyrus melanomą (įskaitant bazalinių ląstelių karcinomą ir plokščialąstelinę karcinomą),<br>Gerybinis navikas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                               | Nedažnas     | Limfoma**,<br>solidinis organo navikas (įskaitant krūtų vėžį, plaučių naviką ir skydliaukės naviką),<br>melanoma**                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                                               | Retas        | Leukemija <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

|                                         |                  |                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                         | Dažnis nežinomas | Hepatospleninė T-ląstelių limfoma <sup>1)</sup><br>Merkelio ląstelių karcinoma (neuroendokrininė odos karcinoma) <sup>1)</sup> ,<br>Kapoši sarkoma                    |
| Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai* | Labai dažnas     | Leukopenija (įskaitant neutropeniją ir agranulocitozę),<br>anemija                                                                                                    |
|                                         | Dažnas           | Leukocitozė,<br>trombocitopenija                                                                                                                                      |
|                                         | Nedažnas         | Idiopatinė trombocitopeninė purpura                                                                                                                                   |
|                                         | Retas            | Pancitopenija                                                                                                                                                         |
| Imuninės sistemos sutrikimai*           | Dažnas           | Padidėjusio jautrumo reakcijos,<br>alergijos (įskaitant sezonines alergijas)                                                                                          |
|                                         | Nedažnas         | Sarkoidozė <sup>1)</sup> ,<br>vaskulitas                                                                                                                              |
|                                         | Retas            | Anafilaksija <sup>1)</sup>                                                                                                                                            |
| Metabolizmo ir mitybos sutrikimai       | Labai dažnas     | Lipidų kiekio padidėjimas                                                                                                                                             |
|                                         | Dažnas           | Hipokalemija,<br>šlapimo rūgšties kiekio padidėjimas,<br>nenormalus natrio kiekis kraujyje,<br>hipokalcemija,<br>hiperglikemija,<br>hipofosfatemija,<br>dehidratacija |
| Psichikos sutrikimai                    | Dažnas           | Nuotaikos svyravimai (įskaitant depresiją),<br>nerimas,<br>nemiga                                                                                                     |
| Nervų sistemos sutrikimai*              | Labai dažnas     | Galvos skausmas                                                                                                                                                       |
|                                         | Dažnas           | Parestezijos (įskaitant hipesteziją),<br>migrena,<br>nervinių šaknelių užspaudimas                                                                                    |
|                                         | Nedažnas         | Galvos smegenų kraujagyslių sutrikimas <sup>1)</sup> ,<br>drebėjimas,<br>neuropatija                                                                                  |
|                                         | Retas            | Išsėtinė sklerozė,<br>mielininio dangalo sutrikimai (pvz., optinis neuritas, <i>Guillain-Barre</i> sindromas) <sup>1)</sup>                                           |
| Akių sutrikimai                         | Dažnas           | Regėjimo blogėjimas,<br>konjunktyvitas,<br>blefaritas,<br>akių tinimas                                                                                                |
|                                         | Nedažnas         | Dvejinimasis akyse                                                                                                                                                    |
| Ausų ir labirinto sutrikimai            | Dažnas           | Svaigimas                                                                                                                                                             |
|                                         | Nedažnas         | Kurtumas,<br>ūžesys                                                                                                                                                   |
| Širdies sutrikimai*                     | Dažnas           | Tachikardija                                                                                                                                                          |

|                                                                       |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                       | Nedažnas            | Miokardo infarktas <sup>1)</sup> ,<br>aritmija,<br>stazinis širdies nepakankamumas                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                       | Retas               | Širdies sustojimas                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Kraujagyslių sutrikimai                                               | Dažnas              | Hipertenzija,<br>karščio bangos,<br>hematomos                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                                       | Nedažnas            | Aortos aneurizma,<br>arterijų nepraeinamumas,<br>tromboflebitas                                                                                                                                                                                                                                  |
| Kvėpavimo sistemos, krūtinės<br>ląstos ir tarpuplaučio<br>sutrikimai* | Dažnas              | Astma,<br>dusulys,<br>kosulys                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                                       | Nedažnas            | Plaučių embolija <sup>1)</sup> ,<br>intersticinė plaučių liga,<br>lėtinė obstrukcinė plaučių liga,<br>pneumonitas,<br>skystis pleuroje <sup>1)</sup>                                                                                                                                             |
|                                                                       | Retas               | Plaučių fibrozė <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Virškinimo trakto sutrikimai                                          | Labai dažnas        | Pilvo skausmas,<br>pykinimas ir vėmimas                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                       | Dažnas              | Kraujavimas iš VT,<br>dispepsija,<br>gastroezofaginio reflukso liga,<br>sausumo sindromas                                                                                                                                                                                                        |
|                                                                       | Nedažnas            | Pankreatitas,<br>rijimo sutrikimas,<br>veido edema                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                       | Retas               | Žarnyno perforacija <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Kepenų, tulžies pūslės ir latakų<br>sutrikimai*                       | Labai dažnas        | Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                       | Nedažnas            | Cholecistitas ir tulžies pūslės akmenligė,<br>kepenų steatozė,<br>bilirubino kiekio padidėjimas                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                       | Retas               | Hepatitas<br>hepatito B reaktyvacija <sup>1)</sup><br>autoimuninis hepatitas <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                       | Dažnis<br>nežinomas | Kepenų nepakankamumas <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Odos ir poodinio audinio<br>sutrikimai                                | Labai dažnas        | Išbėrimas (įskaitant ir besilupantį išbėrimą)                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                                       | Dažnas              | Psoriazės pablogėjimas arba naujas proveržis<br>(įskaitant delnų ir pėdų pustulinę psoriazę) <sup>1)</sup> ,<br>dilgėlinė,<br>kraujosruvos (įskaitant ir purpurą),<br>dermatitas (įskaitant egzemą),<br>nagų lūžinėjimas,<br>padidėjęs prakaitavimas,<br>alopecija <sup>1)</sup> ,<br>niežėjimas |

|                                                        |                  |                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                        | Nedažnas         | Naktinis prakaitavimas, randai                                                                                                                                                                                                       |
|                                                        | Retas            | Daugiaformė eritema, <sup>1)</sup> Stivenso-Džonsono (angl. <i>Stevens-Johnson</i> ) sindromas, <sup>1)</sup> angioneurozinė edema <sup>1)</sup> , odos vaskulitas <sup>1)</sup> lichenoidinė odos reakcija <sup>1)</sup>            |
|                                                        | Dažnis nežinomas | Dermatomiozito simptomų pablogėjimas <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                   |
| Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai      | Labai dažnas     | Kaulų ir raumenų skausmai                                                                                                                                                                                                            |
|                                                        | Dažnas           | Raumenų spazmai (įskaitant kreatinfosfokinazės kiekio padidėjimą kraujyje)                                                                                                                                                           |
|                                                        | Nedažnas         | Rabdomiolizė, sisteminė raudonoji vilkligė                                                                                                                                                                                           |
|                                                        | Retas            | Į vilkligę panašus sindromas <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                           |
| Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai                      | Dažnas           | Inkstų 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 <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                 |
|                                                        | 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 <sup>2)</sup>                                                                                                                                                                                                  |
| Sužalojimai, apsinaudijimai ir procedūrų komplikacijos | Dažnas           | Pablogėjęs gijimas                                                                                                                                                                                                                   |

\* platesnė informacija pateikta 4.3, 4.4 ir 4.8 skyriuose.

\*\* įskaitant atvirus tęstinius tyrimus.

<sup>1)</sup> Įskaitant duomenis gautus iš spontaniinių pranešimų.

<sup>2)</sup> Per 4–6 mėnesių gydymo laikotarpį vidutinis kūno svorio pokytis nuo pradinio svorio vartojant adalimumabą suaugusiems svyravo nuo 0,3 kg iki 1,0 kg, palyginti su svorio pokyčio svyravimu nuo -0,4 kg iki 0,4 kg vartojant placebą. Svorio padidėjimas 5–6 kg taip pat nustatytas atliekant ilgalaikius tęstinius tyrimus, kai vidutinė vaistinio preparato ekspozicija buvo maždaug 1–2 metai ir

nebuvo kontrolinės grupės, ypač Krono liga ir opiniu kolitu sergantiems pacientams. Šį poveikį lemiantis mechanizmas yra neaiškus, tačiau galėtų būti siejamas su adalimumabo priešūždegiminiu 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 placebo 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 adalimumabo vartojusiems ir 1,46 atvejo per paciento metus vartojusiems placebo ir aktyvią kontrolę pacientams. Dažniausiai pasireiškė nazofaringitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija ir sinusitas. Dauguma pacientų pasveikė po infekcijos tęsė adalimumabo vartojimą.

Sunkių infekcijų dažnis buvo 0,04 atvejo per paciento metus adalimumabu gydytiems ir 0,03 atvejo per paciento metus vartojusiems placebo 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), tarp jų buvo stebimi tuberkuliozės atvejai (įskaitant miliarinę ir ekstrapulmoninę lokalizacijos tuberkuliozę) ir invazinės oportunistinės infekcijos (pvz., diseminuota ar ekstrapulmoninė histoplazmozė, blastomikozė, kokcidiodiomikozė, pneumocistinė infekcija, kandidozė, 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*

Vykdamas adalimumabo tyrimą su jaunatviniu idiopatinio artritu (jaunatviniu idiopatinio poliartritu ir su entezitu susijusiu artritu) sergančiais pacientais, piktybinių navikų nebuvo stebėta 249 pediatriiniams pacientams, per 655,6 paciento metus. Be to, adalimumabo tyrimų su vaikais, sergančiais Krono liga, metu nebuvo stebėta jokių piktybinių susirgimų 192 vaikams per 498,1 paciento metus. Adalimumabo tyrimo su vaikais, sergančiais lėtine plokšteline psoriaze, metu 77 pacientams vaikams per 80,0 paciento metų nebuvo stebėta jokių piktybinių ligų. Vykdamas adalimumabo tyrimą su opiniu kolitu sergančiais vaikais, piktybinių susirgimų nebuvo stebėta 93 vaikams per 65,3 paciento ekspozicijos metus. 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, AS, ašiniu spondiloartritu be radiologinių AS požymių, psoriaziniu artritu, psoriaze, HS, 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 ir 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 3444 kontrolinės grupės pacientų (vidutinė gydymo adalimumabu trukmė buvo 4,0 mėnesiai, o

kontrolinės grupės pacientų – 3,8 mėnesio). Nemelanominio odos vėžio dažnis (95 % pasikliautinis intervalas) buvo 8,8 (6,0;13,0) per 1 000 paciento metų tarp adalimumabu gydytų pacientų ir 3,24 (1,3; 7,6) per 1 000 paciento metų tarp kontrolinės grupės pacientų. Kitų odos vėžio formų, plokščialąstelinės karcinomos atvejų dažnis (95 % pasikliautinis intervalas) buvo 2,7 (1,4; 5,4) per 1 000 paciento metų tarp adalimumabu gydytų pacientų ir 0,6 (0,1; 4,5) per 1 000 paciento metų tarp kontrolinės grupės pacientų. Limfomų dažnis (95 % pasikliautinis intervalas) buvo 0,7(0,2; 2,7) per 1 000 paciento metų tarp adalimumabu gydytų pacientų ir 0,6 (0,1; 4,5) per 1 000 paciento metų tarp kontrolinės grupės pacientų.

Kartu apibendrinant šių tyrimų kontroliuojamųjų dalių ir tebevykstančių bei baigtų atvirų testinių 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.

Pateikus vaistinį preparatą į rinką nuo 2003 m. sausio iki 2010 m. gruodžio mėn., daugiausiai reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams spontaniškai stebėtų piktybinių procesų dažnis buvo 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 vaistinį preparatą pateikė į rinką, retai gauta pranešimų apie hepatospleninės T- ląstelių limfomos atvejus adalimumabu gydomiems pacientams (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 placebo 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. Paciento 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 aktyvumo padidėjimas  $\geq 3 \times \text{VNR}$  pasireiškė 3,7 % adalimumabu gydytų pacientų ir 1,6 % kontroliniu metodu gydytų pacientų.

Kontroliuojamuose III fazės adalimumabo tyrimuose su 4-17 metų amžiaus pacientais, sergančiais jaunatviniu idiopatinio poliartritu, ir 6-17 metų amžiaus pacientais, sergančiais su entezitu susijusiu artritu, ALT aktyvumo padidėjimas  $\geq 3 \times \text{VNR}$  pasireiškė 6,1 % adalimumabu gydytų pacientų ir 1,3 % kontroliniu metodu gydytų pacientų. Dauguma atvejų ALT aktyvumas padidėjo tuomet, kai kartu buvo skiriama metotreksato. Nebuvo nustatyta ALT aktyvumo padidėjimo  $\geq 3 \times \text{VNR}$  III fazės adalimumabo tyrimuose pacientams, sergantiems jaunatviniu idiopatinio poliartritu, kurių amžius buvo nuo 2 iki  $< 4$  metų amžiaus.

Kontroliuojamų III fazės adalimumabo klinikinių tyrimų Krono liga ir opinis kolitas sergantiems pacientams, kurių liga buvo kontroliuojama nuo 4 iki 52 savaičių, ALT aktyvumo padidėjimas  $\geq 3 \times \text{VNR}$  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 pritaiktų palaikomųjų dozių gydymo režimų saugumas ir efektyvumas po pagal kūno svorį pritaikyto įvadinio gydymo, trukusio iki 52 savaičių, ALT aktyvumas  $\geq 3 \times \text{VNR}$  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 kontrolinis laikotarpis truko nuo 12 iki 24 savaičių, ALT aktyvumo

padidėjimas  $\geq 3 \times \text{VNR}$  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  $\geq 3 \times \text{VNR}$  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 HS, esant nuo 12 iki 16 savaičių trukmės kontroliniam laikotarpiui, buvo nustatytas ALT aktyvumo padidėjimas,  $\geq 3 \times \text{VNR}$ , 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 placebo iki 80 savaičių, ekspozicijos medianai esant 166,5 dienos, kai buvo skiriamas adalimumabas, ir 105,0 dienos, kai buvo skiriamas placebo, nustatytas ALT aktyvumo padidėjimas,  $\geq 3 \times \text{VNR}$ , 2,4 % adalimumabu gydytų pacientų ir 2,4 % pacientų iš kontrolinės grupės.

Kontroliuojamame III fazės opiniu kolitu sergančių vaikų (N=93) klinikiniame adalimumabo 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 pagal kūno svorį pakoreguotos 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) įsotinosios dozės 0-ą ir 1-ą savaitėmis ir 1,2 mg/kg (ne didesnės kaip 80 mg) dozės 2-ą savaitę (N=63) arba po įsotinosios dozės 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) 0-ą savaitę, placebo 1-ą savaitę ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) dozė 2-ą savaitę (N=30), veiksmingumas ir saugumas, ALT aktyvumo padidėjimas  $\geq 3 \times \text{VNR}$  pasireiškė 1,1 % (1 iš 93) pacientų.

Klinikiniame tyrime dalyvavusiems pacientams, įtrauktiems pagal visas indikacijas, stebimas ALT aktyvumo padidėjimas buvo be simptomų, beveik visais atvejais laikinas ir tęsiant gydymą išnyko. Tačiau vaistinių preparatų pateikus 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 / 6-merkaptopurinu

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

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

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

## **4.9 Perdozavimas**

Klinikinių tyrimų metu nepastebėta dozė 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- $\alpha$* ) inhibitorius, ATC kodas: L04AB04

Hukyndra yra biologiškai panašus vaistinis preparatas. Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

#### Veikimo mechanizmas

Adalimumabas specifiskai 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<sub>50</sub> – 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 matriks metaloproteinazių (MMP-1 ir MMP-3), sukeliančių audinių remodeliavimą, dėl kurio vyksta kremzlės destrukcija. Adalimumabu gydomiems pacientams paprastai pagerėja hematologiniai lėtinio uždegimo požymiai.

Po gydymo adalimumabu greitas CRB koncentracijos mažėjimas buvo stebimas jaunatviniu idiopatininiu poliartritu, Krono liga, opiniu kolitu ir HS sergantiems pacientams. Krono liga sergantiems pacientams buvo stebimas žarnyne esančių ląstelių, išskiriančių uždegiminius žymenis, skaičiaus sumažėjimas, įskaitant reikšmingą TNF $\alpha$  išsiskyrimo sumažėjimą. Žarnyno gleivinės endoskopiniai tyrimai parodė, kad adalimumabu gydomiems pacientams vyksta gleivinės gijimas.

#### Klinikinis veiksmingumas 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 pacientai buvo gydyti iki 120 mėnesių. Skausmas adalimumabo 40 mg/0,4 ml injekcijos vietoje buvo vertinamas dviejų atsitiktinės atrankos, aktyviai kontroliuojamų, viengubo kodavimo, dviejų laikotarpių kryžminių tyrimų metu.

I RA tyrimo metu tirtas 271 pacientas ( $\geq 18$  metų amžiaus), 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 placebo buvo skiriami kas antrą savaitę 24 savaites.

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

III RA tyrimo metu vertinta 619 pacientų ( $\geq 18$  metų amžiaus), 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 kas savaitę. 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 antrą savaitę pakaitomis su placebo injekcijomis kitas savaites. Pasibaigus pirmosioms 52 savaitėms 457 pacientai buvo įtraukti į atvirą išplėstinės fazės tyrimą, kai 40 mg adalimumabo/ MTX buvo skiriama iki 10 metų kas antrą savaitę.

IV RA tyrimo metu pirmiausiai buvo vertinamas saugumas 636 pacientams ( $\geq 18$  metų amžiaus), 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 adalimumabą 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 atvirą tyrimo tęstinę fazę, kurios metu 10 kas antrą savaitę vartojo po 40 mg adalimumabo.

RA VI ir VII tyrimuose buvo vertinama po 60  $\geq 18$  metų amžiaus pacientų, sergančių vidutiniškai aktyviu arba sunkiu reumatoidiniu artritu. Į tyrimus įtraukti pacientai arba jau vartojo adalimumabo 40 mg/0,8 ml ir skausmą injekcijos vietoje įvertino vidutiniškai mažiausiai 3 cm (taikant 0–10 cm vizualinę analoginę skalę – VAS), arba buvo anksčiau negydyti biologiniais preparatais ir jiems buvo pradėtas skirti gydymas adalimumabu 40 mg/0,8 ml. Pacientai atsitiktiniu būdu buvo atrinkti į dvi grupes: gydymui adalimumabu 40 mg/0,8 ml arba adalimumabu 40 mg/0,4 ml, kitą kartą suleidžiant vienkartinę priešingo gydymo dozės injekciją.

Pirminė I, II ir III RA tyrimų vertinamoji baigtis ir antrinė IV RA tyrimo vertinamoji baigtis buvo nustatyti pacientų dalį (procentais), kuriems pasiekiamas ACR 20 atsakas 24-ąją ar 26-ąją savaitę. Pirminė V RA tyrimo vertinamoji baigtis buvo nustatyti pacientų dalį (procentais), kuriems pasiekiamas ACR 50 atsakas 52-ąją savaitę. III ir V RA tyrimai turėjo papildomą pirminę vertinamąją baigtį - 52-ąją savaitę įvertinti ligos progresavimo lėtėjimą (nustatytą remiantis rentgeno tyrimais). III RA tyrimo pirminė vertinamoji baigtis 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 5 lentelėje.

**5 lentelė. ACR atsakas placebo kontroliuojamų tyrimų metu (pacientų procentinė dalis)**

| Atsakas | I RA tyrimas <sup>a**</sup>             |                                                           | II RA tyrimas <sup>a**</sup> |                                      | III RA tyrimas <sup>a**</sup>            |                                                            |
|---------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
|         | Placebas/<br>MTX <sup>c</sup><br>N = 60 | Adalimumabas <sup>b</sup><br>/ MTX <sup>c</sup><br>N = 63 | Placebas<br>N = 110          | Adalimumabas <sup>b</sup><br>N = 113 | Placebas/<br>MTX <sup>c</sup><br>N = 200 | Adalimumabas <sup>b</sup><br>/ MTX <sup>c</sup><br>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 %                                                     |

<sup>a</sup>I RA tyrimas 24-ąją savaitę, II RA tyrimas 26-ąją savaitę, III RA tyrimas 24-ąją ir 52-ąją savaitėmis.

<sup>b</sup> 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę.

<sup>c</sup> MTX = metotreksatas.

<sup>\*\*</sup>p < 0,01 adalimumabo lyginant su placebo.

I–IV RA tyrimuose visi atskiri ACR atsako kriterijai (skausmingų ir patinusių sąnarių skaičius, gydytojo ir paciento atliktas ligos aktyvumo bei skausmo vertinimas, neįgalumo indekso (HAQ) balai ir CRB (mg/dl) rodmuo) pagerėjo 24-ąją ar 26-ąją savaitę lyginant su placebo. 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 placebo su standartiniu gydymu (p<0,001).

I–IV RA tyrimų metu adalimumabu gydyti pacientai pasiekė statistiškai reikšmingą ACR 20 ir 50 atsaką lyginant su placebo, 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. 6 lentelę).

**6 lentelė: ACR atsakas V RA tyrimo metu (pacientų dalis procentais)**

| Atsakas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | MTX<br>N = 257 | Adalimumabas<br>N = 274 | Adalimumabas/<br>MTX<br>N = 268 | p-reikšmė <sup>a</sup> | p-<br>reikšmė <sup>b</sup> | p- reikšmė <sup>c</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------|---------------------------------|------------------------|----------------------------|-------------------------|
| 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                   |
| <sup>a</sup> p reikšmė gauta iš porinio metotreksato monoterapijos palyginimo su adalimumabo/ metotreksato kombinuotu gydymu, naudojant <i>Mann-Whitney U</i> testą.<br><sup>b</sup> p-reikšmė gauta iš porinio adalimumabo monoterapijos palyginimo su adalimumabo/ metotreksato kombinuotu gydymu, naudojant <i>Mann-Whitney U</i> testą.<br><sup>c</sup> p-reikšmė gauta iš porinio adalimumabo monoterapijos palyginimo su metotreksato monoterapija, naudojant <i>Mann-Whitney U</i> 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/ metotreksatu, pasiekė klinikinę remisiją (DAS 28 (CRB) < 2,6), lyginant su 20,6 % pacientų, gavusių gydymą metotreksato monoterapija ir 23,4% pacientų, gavusių gydymą adalimumabo monoterapija. Kombinuotas gydymas adalimumabu/ metotreksatu buvo kliniškai ir statistiškai pranašesnis už gydymą metotreksato (p < 0,001) ir adalimumabo (p < 0,001) monoterapija, pasiekiant nedidelio aktyvumo ligos būklę su tais pacientais, kuriems 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 ir jo komponentuose, erozijos indekse ir sąnarinio tarpo susiaurėjimo indekse. Adalimumabu/ metotreksatu gydomiems pacientams 6 ir 12 mėnesiais buvo stebima žymiai mažesnis rentgenologinių požymių progresavimas, negu vienu metotreksatu gydomiems pacientams (žr. 7 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 adalimumabo 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.

**7 lentelė. RA III tyrimo metu gauti radiografinių rodiklių vidurkių pokyčiai per 12 mėnesių**

|                                    | Placebas/<br>MTX <sup>a</sup> | Adalimumabas/MTX<br>40 mg kas antrą<br>savaitę | Placebas/MTX-<br>Adalimumabas/MTX<br>(95 % pasikliautinis<br>intervalas <sup>b</sup> ) | p-dydis              |
|------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Bendrasis <i>Sharp</i><br>indeksas | 2,7                           | 0,1                                            | 2,6 (1,4, 3,8)                                                                         | < 0,001 <sup>c</sup> |
| Erozijų indeksas                   | 1,6                           | 0,0                                            | 1,6 (0,9, 2,2)                                                                         | < 0,001              |
| STS <sup>d</sup> indeksas          | 1,0                           | 0,1                                            | 0,9 (0,3, 1,4)                                                                         | 0,002                |

<sup>a</sup> metotreksatas.

<sup>b</sup> 95 % pasikliautiniai intervalai pokyčių rodiklių skirtumams tarp metotreksato ir adalimumabo.

<sup>c</sup> Remiantis analize.

<sup>d</sup> Sąnarinio Tarpo Susiaurėjimas.

V RA tyrime rentgenologiškai buvo įvertinti struktūriniai sąnarių pažeidimai ir išraiška pateikta, kaip pokytis modifikuotame bendrajame *Sharp* indekse (žr. 8 lentelę).

**8 lentelė: RA V tyrime radiografinių rodiklių vidurkių pokyčiai vertinant 52-ąją savaitę**

|                                                | MTX<br>N = 257<br>(95 % pasikliauti<br>nasis intervalas) | Adalimumabas<br>N = 274<br>(95 % pasikliauti<br>nasis intervalas) | Adalimumabas/<br>MTX<br>N = 268<br>(95 % pasikliauti<br>nasis intervalas) | p-<br>reikšmė<br><sup>a</sup> | p-<br>reikšmė<br><sup>b</sup> | p-<br>reikšmė<br><sup>c</sup> |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| <b>Bendrasis<br/><i>Sharp</i><br/>indeksas</b> | 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<br>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<br>indeksas                                | 2,0 (1,2-2,8)                                            | 1,3 (0,5-2,1)                                                     | 0,5 (0-1,0)                                                               | < 0,001                       | 0,0037                        | 0,151                         |

<sup>a</sup> p-reikšmė gauta iš porinio metotreksato monoterapijos palyginimo su adalimumabo/metotreksato kombinuotu gydymu, naudojant *Mann-Whitney U* testą.

<sup>b</sup> p-reikšmė gauta iš porinio adalimumabo monoterapijos palyginimo su adalimumabo/metotreksato kombinuotu gydymu, naudojant *Mann-Whitney U* testą.

<sup>c</sup> p-reikšmė gauta 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  $\leq 0,5$ ) procentinė dalis buvo reikšmingai didesnė kombinuoto gydymo adalimumabu/ 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 radiologinius tyrimus nebuvo nustatytas progresavimas, dalys 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 klausimyną (*Health Assessment Questionnaire* (HAQ)) neįgalumo indeksą keturių originalių pakankamų ir gerai kontroliuojamų tyrimų metu. Tai buvo iš anksto nustatyta pirminė 52 savaičių III

RA tyrimo vertinmoji baigtis. 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 placebo, 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/ 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.

#### Skausmas injekcijos vietoje

Apibendrinus kryžminius RA VI ir VII tyrimus nustatytas statistiškai reikšmingas skausmo injekcijos vietoje skirtumas iškart po vaistinio preparato suleidimo, skiriant gydymą adalimumabu 40 mg/ 0,8 ml ir adalimumabu 40 mg/ 0,4 ml (vidurkis pagal VAS – 3,7 cm ir 1,2 cm, 0–10 cm skalė,  $p < 0,001$ ). Tai atitiko 84 % skausmo injekcijos vietoje medianos sumažėjimą.

#### Psoriazė

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo tiriamas atsitiktinės atrankos dvigubai koduotuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo lėtine plokšteline psoriaze (apima  $\geq 10$  % KPP, o psoriazės ploto ir sunkumo indeksas (PPSI) yra  $\geq 12$  arba  $\geq 10$ ) 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 atsitiktinės atrankos 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 placebo arba pradinę 80 mg adalimumabo dozę, po kurios praėjus savaitei, buvo skiriama po 40 mg vaistinio preparato kas antrą savaitę. Po 16 gydymo savaitių 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  $\geq$  PPSI 75 ir kurie A periodo metu atsitiktinės atrankos būdu buvo pakliuvę į gydymo aktyviu vaistiniu preparatu grupę, perėjo į C periodą ir atsitiktinės atrankos būdu pakliuvo į dar 19 savaitių po 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę vartojusių grupę arba placebo 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 placebo. Pacientai gavo placebo, 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 savaitių (pradedant praėjus savaitei po pradinės dozės paskyrimo) skiriant po 40 mg kas antrą savaitę. Nėra adalimumabą ir MTX lyginančių duomenų ilgesniam nei 16 gydymo savaitių periodui. Pacientams, kurie gavo MTX, pasiekus  $\geq$  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. 9 ir 10 lenteles).

**9 lentelė: Ps I tyrimas (REVEAL) - Veiksmingumo rezultatai 16-ąją savaitę**

|                                                                                                           | <b>Placebas</b><br>N = 398<br>n (%) | <b>Adalimumabas 40 mg</b><br><b>kas antrą savaitę</b><br>N = 814<br>n (%) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>≥PPSI 75<sup>a</sup></b>                                                                               | 26 (6,5)                            | 578 (70,9) <sup>b</sup>                                                   |
| <b>PPSI 100</b>                                                                                           | 3 (0,8)                             | 163 (20,0) <sup>b</sup>                                                   |
| <b>PGA: aiškus / minimalus</b>                                                                            | 17 (4,3)                            | 506 (62,2) <sup>b</sup>                                                   |
| <sup>a</sup> pacientų, pasiekusių PPSI 75 atsaką, procentinė reikšmė buvo apskaičiuota pagal dažnį centre |                                     |                                                                           |
| <sup>b</sup> p < 0,001, palyginant adalimumabą ir placebo                                                 |                                     |                                                                           |

**10 lentelė. Ps II tyrimas (CHAMPION) - Veiksmingumo rezultatai 16-ąją savaitę**

|                                                               | <b>Placebo</b><br>N = 53<br>n (%) | <b>MTX</b><br>N = 110<br>n (%) | <b>Adalimumabas 40 mg</b><br><b>kas antrą savaitę</b><br>N = 108<br>n (%) |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>≥PPSI 75</b>                                               | 10 (18,9)                         | 39 (35,5)                      | 86 (79,6) <sup>a, b</sup>                                                 |
| <b>PPSI 100</b>                                               | 1 (1,9)                           | 8 (7,3)                        | 18 (16,7) <sup>c, d</sup>                                                 |
| <b>PGA: aiškus / minimalus</b>                                | 6 (11,3)                          | 33 (30,0)                      | 79 (73,1) <sup>a, b</sup>                                                 |
| <sup>a</sup> p < 0,001 palyginant adalimumabą ir placebo      |                                   |                                |                                                                           |
| <sup>b</sup> p < 0,001 palyginant adalimumabą ir metotreksatą |                                   |                                |                                                                           |
| <sup>c</sup> p < 0,01 palyginant adalimumabą ir placebo       |                                   |                                |                                                                           |
| <sup>d</sup> 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 savaitę), 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 savaitių, 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 savaitių (iš viso 160 savaitių) 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 aiškus ar minimalus PGA atsakas po 108 papildomų atviro tęstinio tyrimo savaitių (iš viso 160 savaitių) buvo atitinkamai 69,6 % ir 55,7 %.

347 pacientai, kuriems buvo gautas stabilus atsakas, dalyvavo gydymo nutraukimo ar 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

„aiškų“ 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 placebo 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 placebo 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 pacientui, sergančiam 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 placebo 16 savaitę. Šešioliktoją savaitę pagal PGA (angl. *Physician Global Assessment* – bendrąjį gydytojo įvertinimą) skalę „švarias“ arba „beveik švarias“ plaštakas ir (arba) pėdas turėjo statistiškai reikšmingai daugiau pacientų, gydytų adalimumabu, lyginant su placebo 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 placebo 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. 11 lentelę). Nagų psoriazės gydymas adalimumabu buvo naudingas pacientams, kuriems kartu buvo pažeisti skirtingo dydžio odos plotai ( $KPP \geq 10\%$  (60 % pacientų),  $KPP < 10\%$  ir  $\geq 5\%$  (40 % pacientų)).

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

| Vertinamoji baigtis                                           | 16 savaitė<br>Kontroliuojama placebo |                                                    | 26 savaitė<br>Kontroliuojama placebo |                                                    | 52 savaitė<br>Atviras vartojimas                  |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
|                                                               | Placebas<br>N = 108                  | Adalimumabas<br>40 mg kas antrą savaitę<br>N = 109 | Placebas<br>N = 108                  | Adalimumabas<br>40 mg kas antrą savaitę<br>N = 109 | Adalimumabas<br>40 mg kas antrą savaitę<br>N = 80 |
| $\geq$ mNAPSI 75 (%)                                          | 2,9                                  | 26,0 <sup>a</sup>                                  | 3,4                                  | 46,6 <sup>a</sup>                                  | 65,0                                              |
| PGA-F švaru / minimaliai ir $\geq 2$ laipsnio pagerėjimas (%) | 2,9                                  | 29,7 <sup>a</sup>                                  | 6,9                                  | 48,9 <sup>a</sup>                                  | 61,3                                              |
| Bendro pirštų nagų NAPSI pokytis procentais (%)               | -7,8                                 | -44,2 <sup>a</sup>                                 | -11,5                                | -56,2 <sup>a</sup>                                 | -72,2                                             |
| <sup>a</sup> $p < 0,001$ , adalimumabą lyginant su placebo    |                                      |                                                    |                                      |                                                    |                                                   |

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



### *Supūliavęs hidradenitas*

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo vertinami atsitiktinės atrankos dvigubai koduotuose placebo kontroliuojamuose tyrimuose ir atvira tyrimo pratęsimu, kuriuose dalyvavo suaugę pacientai, sergantys vidutinio sunkumo ar sunkiu (HS, 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.

Tyrimo HS-I (PIONEER I) buvo tiriami 307 pacientai, gydyti 2 laikotarpiais. A laikotarpiu pacientai gavo placebo 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 adalimumaba, B laikotarpiu pakartotinės atsitiktinės atrankos būdu buvo suskirstyti į 1-3 gydymo grupes (adalimumabo 40 mg kas savaitę, adalimumabo 40 mg kas antrą savaitę arba placebo nuo 12 iki 35 savaitės). Pacientams, kurie atsitiktinės atrankos būdu A laikotarpiu buvo paskirti gauti placebo, B laikotarpiu buvo paskirta adalimumabo 40 mg kas savaitę.

Tyrimo HS-II (PIONEER II) buvo tiriami 326 pacientai, gydyti 2 laikotarpiais. A laikotarpiu pacientai gavo placebo 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 adalimumaba, B laikotarpiu pakartotinės atsitiktinės atrankos būdu buvo suskirstyti į 1-3 gydymo grupes (adalimumabo 40 mg kas savaitę, adalimumabo 40 mg kas antrą savaitę arba placebo nuo 12 iki 35 savaitės). Pacientams, kurie atsitiktinės atrankos būdu A laikotarpiu buvo paskirti gauti placebo, B laikotarpiu buvo skirtas placebo.

HS-I ir HS-II tyrimuose dalyvavę pacientai galėjo būti išrinkti patekti į atvirą tyrimo pratęsimą, kuriame kas savaitę buvo skiriama adalimumabo 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 adalimumaba skaičius, palyginti su pacientų, gavusių placebo, skaičiumi, pasiekė HiSCR. 12 savaitę reikšmingai didesniai pacientų, dalyvavusių HS-II tyrime, skaičiui kliniškai reikšmingai susilpnėjo su HS susijęs odos skausmas (žr. 12 lentelę). Adalimumaba gydyti pacientai turėjo reikšmingai mažesnę ligos staigaus paūmėjimo („pliūpsnio“) riziką pradiniu 12 savaičių laikotarpiu.

**12 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) <sup>a</sup> | N = 154<br>40 (26,0 %) | N = 153<br>64 (41,8 %) *       | N=163<br>45 (27,6 %) | N=163<br>96 (58,9 %) ***       |
| Odos skausmo sumažėjimas $\geq 30$ % <sup>b</sup>                | N = 109<br>27 (24,8 %) | N = 122<br>34 (27,9 %)         | N=111<br>23 (20,7 %) | N=105<br>48 (45,7 %) ***       |

\*  $p < 0,05$ , \*\*\* $p < 0,001$ , adalimumabą lyginant su placebo.

<sup>a</sup> Tarp visų atsitiktinės atrankos būdu atrinktų pacientų.

<sup>b</sup> Tarp pacientų, kurių su HS susijęs odos skausmo įvertinimas pradinio vertinimo metu buvo  $\geq 3$ , 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 didesniai 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 adalimumabu gydytiems pacientams, palyginti su gavusiais placebo, 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 vaistiniais preparatais, įvertintas pagal Pasitenkinimo gydymu (vaistiniais preparatais) klausimyną (TSQM – angl. *Treatment Satisfaction Questionnaire – medicinal products*; HS-I ir HS-II tyrimai) ir fizinę sveikatą, 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-ą 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 vaistinio preparato vartojimo kas antrą savaitę arba kuriems gydymas buvo nutrauktas (žr. 13 lentelę).

**13 lentelė. Pacientų <sup>a</sup>, pasiekusių HiSCR <sup>b</sup>, dalis 24 ir 36 savaites po jų perskirstymo 12 savaitę, iki tol gavus gydymą adalimumabu kas savaitę**

|                                                                                                                                                                                                                           | <b>Placebas<br/>(nutrauktas<br/>gydymas)<br/>N = 73</b> | <b>Adalimumabas 40<br/>mg<br/>kas antrą savaitę<br/>N = 70</b> | <b>Adalimumabas 4<br/>0 mg<br/>kas savaitę<br/>N = 70</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| 24 savaitę                                                                                                                                                                                                                | 24 (32,9 %)                                             | 36 (51,4 %)                                                    | 40 (57,1 %)                                               |
| 36 savaitę                                                                                                                                                                                                                | 22 (30,1 %)                                             | 28 (40,0 %)                                                    | 39 (55,7 %)                                               |
| <sup>a</sup> Pacientai, kuriems bent iš dalies pasireiškė atsakas į gydymą adalimumabu 40 mg kas savaitę per 12 gydymo savaičių.                                                                                          |                                                         |                                                                |                                                           |
| <sup>b</sup> Pacientams, kurie atitiko protokole 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 12-ą savaitę, HiSCR vertinimas 12-ą 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 sunkiaaktyvia Krono liga (Krono ligos aktyvumo indeksas [angl. *Crohn's Disease Activity Index (CDAI)*]  $\geq 220$  ir  $\leq 450$ ) atsitiktinės atrankos dvigubai koduotuose placebo kontroliuojamuose tyrimuose. Buvo leista kartu vartoti pastovias aminosalicilatų, kortikosteroidų ir (ar) imunitetą moduluojančių vaistinių 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 anksčiau 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 nebuvo 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 placebo, iš viso tyrimas truko 56 savaites. Pacientų, kuriems buvo gautas klinikinis atsakas (CDAI sumažėjo  $\geq 70$ ), 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 14 lentelėje.

**14 lentelė. Pasiiekta klinikinė remisija ir atsakas (pacientų procentinė dalis)**

|                             | CD I tyrimas: Infliksimabo nevartoję pacientai |                                    |                                     | CD II tyrimas: Infliksimabą vartoję pacientai |                                      |
|-----------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------|
|                             | Placebas<br>N = 74                             | Adalimumabas<br>80/40 mg<br>N = 75 | Adalimumabas<br>160/80 mg<br>N = 76 | Placebas<br>N = 166                           | Adalimumabas<br>160/80 mg<br>N = 159 |
| 4-ąją savaitę               |                                                |                                    |                                     |                                               |                                      |
| Klinikinė remisija          | 12 %                                           | 24 %                               | 36 %*                               | 7 %                                           | 21 %*                                |
| Klinikinis atsakas (PA-100) | 24 %                                           | 37 %                               | 49 %**                              | 25 %                                          | 38 %**                               |

Visos p-reikšmės 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 kitais TNF antagonistais. Remisijos palaikymo ir atsako dažnis pateiktas 15 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.

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

|                             | Placebas | 40 mg<br>adalimumabo<br>kas antrą savaitę | 40 mg<br>adalimumabo<br>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 $\geq 90$ dienų <sup>a</sup> | 3 % (2/66)     | 19 % (11/58) ** | 15 % (11/74) ** |
| <b>56-oji savaitė</b>                                                     | <b>N = 170</b> | <b>N = 172</b>  | <b>N = 157</b>  |
| Klinikinė remisija                                                        | 12 %           | 36 %*           | 41 %*           |
| Klinikinis atsakas (PA-100)                                               | 17 %           | 41 %*           | 48 %*           |
| Pacientai, remisijos metu nevartoję steroidų $\geq 90$ dienų <sup>a</sup> | 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.

<sup>a</sup> Vartoję kortikosteroidus tyrimo pradžioje.

Iš pacientų, kuriems nebuvo gautas atsakas 4-ąją savaitę, 43 % palaikomąjį gydymą adalimumabą gaunančių pacientų atsakas pasireiškė iki 12-osios savaitės, lyginant su 30 % palaikomąjį gydymą placebo 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 savaitių, atsako dažnis nėra reikšmingai didesnis (žr. 4.2 skyrių).

117/276 pacientų iš I CD 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 statistiškai reikšmingai pagerėjo ligai specifinio uždegiminės žarnyno ligos klausimyno (angl. *inflammatory bowel disease questionnaire* [IBDQ]) bendrasis balas atsitiktinai paskirtų gauti adalimumabą 80/40 mg ir 160/80 mg 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 placebo 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 atrinkta 390 TNF antagonistų nevartojusių pacientų, ir jiems buvo paskirta vartoti arba placebo (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 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 8 savaitę.

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 placebo. 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 placebo: 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 16 lentelėje.

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

|                                                                   | Placebas       | Adalimumabas 40 mg<br>kas antrą savaitę |
|-------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------|
| 52-oji savaitė                                                    | N=246          | N=248                                   |
| Klinikinis atsakas                                                | 18 %           | 30 % *                                  |
| Klinikinė remisija                                                | 9 %            | 17 % *                                  |
| Gleivinės gijimas                                                 | 15 %           | 25 % *                                  |
| Remisija nutraukus steroidų vartojimą $\geq 90$ parų <sup>a</sup> | 6 %<br>(N=140) | 13 % *<br>(N=150)                       |
| <b>8-oji ir 52-oji savaitė</b>                                    |                |                                         |
| Ilgalaikis atsakas                                                | 12 %           | 24 % **                                 |
| Ilgalaikė remisija                                                | 4 %            | 8 % *                                   |
| Ilgalaikis gleivinės gijimas                                      | 11 %           | 19 % *                                  |

Klinikinės remisijos balas pagal Mayo skalę yra  $\leq 2$  be tarpinio balo  $>1$ ;

Klinikinis atsakas yra  $\geq 3$  taškais ir  $\geq 30$  % balų sumažėjimas pagal Mayo skalę nuo pradinės vertės ir papildomai rektalinio kraujavimo balo [RBS, angl. *Rectal bleeding score*] sumažėjimas  $\geq 1$  arba absoliutus RBS lygis 0 ar 1;

\*  $p < 0,05$  adalimumabą vartojusios grupės duomenis lyginant su placebo vartojusios grupės duomenimis

\*\*  $p < 0,001$  adalimumabą vartojusios grupės duomenis lyginant su placebo vartojusios grupės duomenimis

<sup>a</sup>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  $\geq 90$  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 placebo 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, lyginant su placebo grupe. Adalimumabo grupėje hospitalizacijos dėl visų priežasčių skaičius buvo 0,18 paciento metų, lyginant su 0,26 paciento metų placebo grupėje, ir atitinkamai hospitalizacijos dėl opinio kolito buvo 0,12 paciento metų, lyginant 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 placebo 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 savaitių 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.

Pirminė 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 vaistinių preparatų, iki kol jie galėjo gauti adalimumabo.

#### Klinikinis atsakas

Abiejų tyrimų rezultatai parodė statistškai reikšmingą gydymo nesėkmės rizikos sumažėjimą pacientams, gydomiems adalimumabu, lyginant su pacientais, gaunančiais placebo (žr. 17 lentelę). Abu tyrimai parodė ankstyvą ir ilgalaikį adalimumabo poveikį, palyginti su placebo, vertinant gydymo nesėkmės dažnį (žr. 1 pav.).

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

| Analizė gydymas | N | Nesėkmė N (%) | Vidutinis laikas iki nesėkmės (mėnesiai) | RS <sup>a</sup> | PI 95 % RS <sup>a</sup> | P reikšmė <sup>b</sup> |
|-----------------|---|---------------|------------------------------------------|-----------------|-------------------------|------------------------|
|-----------------|---|---------------|------------------------------------------|-----------------|-------------------------|------------------------|

#### **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 <sup>c</sup> | 0,57 | 0,39, 0,84 | 0,004 |

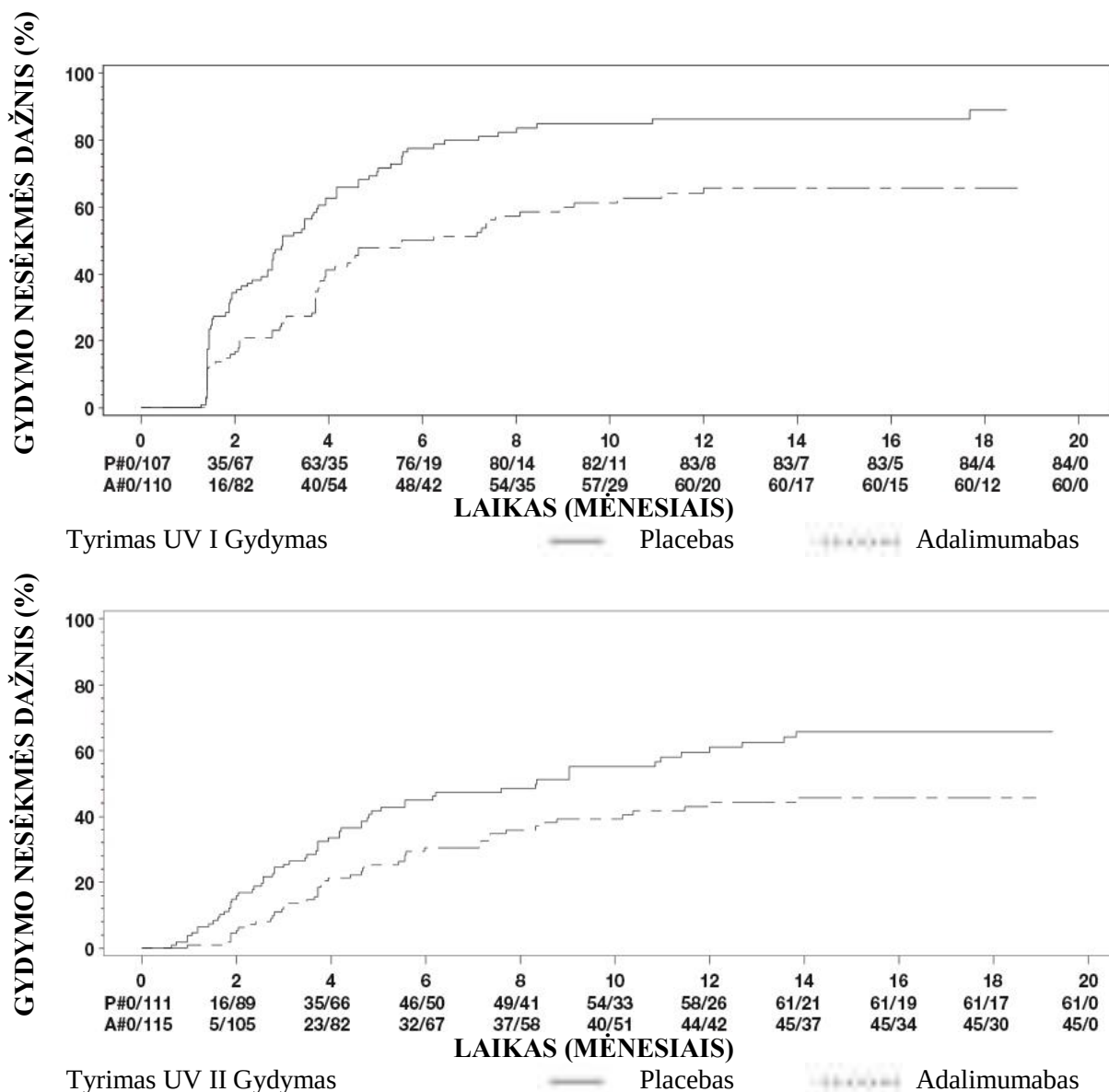
Gydymo nesėkmė 6 savaitę ar vėliau (tyrimo UV I metu) arba 2 savaitę ar vėliau (tyrimo UV II metu) buvo įskaičiuojama kaip įvykis. Pacientų nebedalyvavimas tyrime dėl priežasčių, kitų nei gydymo nesėkmė, buvo cenzūruojamas jų atsisakymo dalyvauti tyrime metu.

<sup>a</sup> Rizikos santykis (RS), palyginus adalimumabą ir placebo, vertinant proporcingą rizikos regresiją, kai veiksnys yra gydymas.

<sup>b</sup> Dvipusio p reikšmė iš *log rank* testo.

<sup>c</sup> NA = neapskaičiuojama. Mažiau nei pusei rizikos grupės asmenų nustatytas įvykis.

**1 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 (reiškinių skaičius/riziką turinčių reiškinų skaičius); A# = adalimumabas (reiškinių skaičius / riziką turinčių reiškinų skaičius)

Tyrimo UV I metu statistiškai reikšmingi skirtumai adalimumabo naudai palyginus su placebo 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  $\leq 7,5$  mg steroidų dozę per parą, bei 178 (66,2 %) steroidų nevartojantiems pacientams, ligos pasireiškimo nebuvo (nebuvo aktyvių uždegiminių pažeidimų, PK ląstelių laipsnis  $\leq 0,5+$ , SD laipsnis  $\leq 0,5+$ ). 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. Bendrai, 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 tyimuose 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 placebo, skaitinėmis vertėmis vertinant spalvinį regėjimą tyrimo UV I metu ir spalvinį regėjimą, periferinį ir artimajį regėjimą – tyrimo UV II metu.

#### Imunogeniškumas

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

#### Vaikų populiacija

##### *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 veikliosios medžiagos 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 persikryžaviu suaugusiems ir vaikams, skiriant vaistinio preparato panašiomis dozėmis ar dažniau (žr. 5.2 skyrių).

##### *Krono liga vaikams*

Adalimumabas buvo vertintas daugiacentrio atsitiktinės atrankos dvigubai koduoto klinikinio tyrimo, skirto įvertinti įsotinamojo ir palaikomojo gydymo veiksmingumą ir saugumą, nuo kūno masės priklausančiomis dozėmis ( $< 40$  kg arba  $\geq 40$  kg), metu. Tyrime dalyvavo 192 vaikai, nuo 6 iki 17 metų (imtinai) amžiaus, segantys vidutinio sunkumo ir sunkia Krono liga (KL), kuriems Krono ligos aktyvumo indeksas vaikams (angl. *Paediatric Crohn's Disease Activity Index - PCDAI*)  $> 30$ . Atrinkti tiriamieji, kuriems įprastas Krono ligos gydymas buvo neveiksmingas (įskaitant kortikosteroidus ir (arba) imunomodulatorius). Tiriamieji taip pat anksčiau galėjo būti praradę atsaką į gydymą infliksimabu arba jo netoleruoti.

Visi dalyvaujantys tyrime gavo atvirą įsotinamąjį gydymą nuo kūno masės priklausančiomis dozėmis: pacientai, sveriantys  $\geq 40$  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 į 1:1 Mažos dozės ir Standartinės dozės palaikomojo gydymo grupes. Žr. 18 lentelę.

#### **18 lentelė. Palaikomasis režimas**

| Paciento svoris | Maža dozė               | Standartinė dozė        |
|-----------------|-------------------------|-------------------------|
| $< 40$ kg       | 10 mg kas antrą savaitę | 20 mg kas antrą savaitę |
| $\geq 40$ kg    | 20 mg kas antrą savaitę | 40 mg kas antrą savaitę |



### Veiksmingumo rezultatai

Pirminė tyrimo vertinamoji baigtis – klinikinė remisija 26-ąją savaitę, apibūdinama PKLAI (PCDAI)  $\leq 10$ .

Klinikinės remisijos ir klinikinio atsako (kai PKLAI sumažėjimas mažiausiai 15 balų lyginant su pradiniu) rezultatai pateikti 19 lentelėje. Gydomo kortikosteroidais arba imunomodulatoriais nutraukimo rodikliai pateikti 20 lentelėje.

**19 lentelė. Krono ligos vaikams tyrimas PKLAI (PCDAI) klinikinė remisija ir atsakas**

|                                                    | Standartinė dozė<br>40/20 mg kas<br>antrą savaitę<br>N = 93 | Maža dozė<br>20/10 mg kas<br>antrą savaitę<br>N = 95 | P reikšmė* |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------|
| <b>26 savaitė</b>                                  |                                                             |                                                      |            |
| Klinikinė remisija                                 | 38,7 %                                                      | 28,4 %                                               | 0,075      |
| Klinikinis atsakas                                 | 59,1 %                                                      | 48,4 %                                               | 0,073      |
| <b>52 savaitė</b>                                  |                                                             |                                                      |            |
| Klinikinė remisija                                 | 33,3 %                                                      | 23,2 %                                               | 0,100      |
| Klinikinis atsakas                                 | 41,9 %                                                      | 28,4 %                                               | 0,038      |
| * p reikšmė lyginant Standartinę dozę su Maža doze |                                                             |                                                      |            |

**20 lentelė. Krono ligos vaikams tyrimas, gydymo kortikosteroidais arba imunomodulatoriais nutraukimas ir fistulės remisija**

|                                                          | Standartinė dozė<br>40/20 mg kas<br>antrą savaitę | Maža dozė<br>20/10 mg kas<br>antrą savaitę | P reikšmė <sup>1</sup> |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------|
| <b>Gydymo kortikosteroidais nutraukimas</b>              | <b>N= 33</b>                                      | <b>N=38</b>                                |                        |
| 26 savaitė                                               | 84,8 %                                            | 65,8 %                                     | 0,066                  |
| 52 savaitė                                               | 69,7 %                                            | 60,5 %                                     | 0,420                  |
| <b>Gydymo imunomodulatoriais nutraukimas<sup>2</sup></b> | <b>N=60</b>                                       | <b>N=57</b>                                |                        |
| 52 savaitė                                               | 30,0 %                                            | 29,8 %                                     | 0,983                  |
| <b>Fistulės remisija<sup>3</sup></b>                     | <b>N=15</b>                                       | <b>N=21</b>                                |                        |
| 26 savaitė                                               | 46,7 %                                            | 38,1 %                                     | 0,608                  |
| 52 savaitė                                               | 40,0 %                                            | 23,8 %                                     | 0,303                  |

<sup>1</sup> p reikšmė lyginant Standartinę dozę su Maža doze.

<sup>2</sup> Gydymas imunosupresantais gali būti nutraukiamas ne anksčiau nei 26 savaitę tyrėjo nuožiūra, jeigu pacientas atitinka klinikinio atsako kriterijus.

<sup>3</sup> 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 klinikiškai požiūriu reikšmingas gyvenimo kokybės pagerėjimas (įskaitant IMPACT III), lyginant su pradiniais duomenimis, taip pat buvo stebimas abiejose gydymo grupėse.

Šimtas pacientų (n = 100), dalyvavusių Krono ligos 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 klinikiname tyrime, kuriame dalyvavo 93 vaikai nuo 5 iki 17 metų amžiaus, 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-ą ir 1-ą savaitėmis ir 1,2 mg/kg (ne didesne kaip 80 mg) doze 2-ą savaitę arba 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) įsotinamąja doze 0-ą savaitę, placebo 1-ą savaitę ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) doze 2-ą savaitę. Abi grupės 4-ą ir 6-ą savaitėmis vartojo 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg). Pakoregavus tyrimo planą, likę pradiniu laikotarpiu įtraukti 16 pacientų buvo atvirai gydomi adalimumabo įsotinamąja 2,4 mg/kg doze (ne daugiau kaip 160 mg) 0-ą ir 1-ą savaitėmis ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) doze 2-ą savaitę.

8-ą savaitę 62 pacientai, kuriems pasireiškė klinikinis atsakas pagal dalinį Mayo skalės balą (PMS, angl.*Partial Mayo Score*) apibrėžiama kaip PMS sumažėjimas  $\geq 2$  balais ir  $\geq 30$  % 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 klinikinis atsakas pagal PMS, buvo atsitiktine tvarka paskirti vartoti placebo, bet neįtraukti į patvirtinamąją veiksmingumo analizę.

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

Pacientai, kurie atitiko ligos paūmėjimo kriterijus 12-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 kaip 40 mg) ir po to toliau atitinkamą palaikomąją dozę.

#### Veiksmingumo rezultatai

Tyrimo pirminės vertinamosios baigtys buvo klinikinė remisija pagal PMS (apibrėžiama kaip  $PMS \leq 2$  be tarpinio balo  $> 1$ ) 8-ą savaitę ir klinikinė remisija pagal FMS (visą Mayo skalės balą, angl.*Full Mayo Score*) (apibrėžiama kaip balas pagal Mayo skalę  $\leq 2$  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 21 lentelėje.

**21 lentelė. Klinikinė remisija pagal PMS 8-ą savaitę**

|                    | <b>Adalimumabas<sup>a</sup><br/>Ne daugiau kaip 160 mg 0-ą<br/>savaitę / placebo 1-ą savaitę<br/>N = 30</b> | <b>Adalimumabas<sup>b, c</sup><br/>Ne daugiau kaip 160 mg 0-ą<br/>savaitę ir 1-ą savaitę<br/>N = 47</b> |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Klinikinė remisija | 13/30 (43,3 %)                                                                                              | 28/47 (59,6 %)                                                                                          |

<sup>a</sup> Adalimumabas 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) 0-ą savaitę, placebo 1-ą savaitę ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) 2-ą savaitę.

<sup>b</sup> Adalimumabas 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) 0-ą savaitę ir 1-ą savaitę ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) 2-ą savaitę.

<sup>c</sup> Neįskaičiuojant atviros adalimumabo įsotinosios 2,4 mg/kg dozės (ne daugiau kaip 160 mg) 0-ą 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  $\geq 3$  balais ir  $\geq 30\%$  nuo pradinės vertės) 8-ą savaitę atsaką turėjusiems pacientams, gleivinės gijimas (apibrėžiamas kaip Mayo endoskopijos subvienetas  $\leq 1$ ) 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 adalimumabo 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 (22 lentelė).

**22 lentelė. Veiksmingumo rezultatai 52-ą savaitę**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>Adalimumabas <sup>a</sup><br/>Ne daugiau kaip 40 mg kas<br/>antrą savaitę<br/>N = 31</b> | <b>Adalimumabas <sup>b</sup><br/>Ne daugiau kaip 40 mg kas<br/>savaitę<br/>N = 31</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 4/13 (30,8 %)                                                                               | 5/16 (31,3 %)                                                                         |
| <sup>a</sup> Adalimumabas 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg) kas antrą savaitę.<br><sup>b</sup> Adalimumabas 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg) kiekvieną savaitę.<br><sup>c</sup> Pacientams, kurie pradžioje kartu vartojo kortikosteroidus.<br>Pastaba. Pacientai, kuriems trūko duomenų 52-ą savaitę arba kurie atsitiktinės atrankos būdu 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  $\geq 20$  balų nuo pradinės vertės) ir klinikinę remisiją pagal PUCAI (apibrėžiama kaip PUCAI  $< 10$ ) 8-ą ir 52-ą savaitėmis (23 lentelė).

**23 lentelė. Tiriamųjų vertinamųjų baigčių rezultatai pagal PUCAI**

|                                | <b>8-a savaitė</b>                                                                                           |                                                                                                             |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                | <b>Adalimumabas <sup>a</sup><br/>Ne daugiau kaip 160 mg 0-ą<br/>savaitę / placebo 1-ą savaitę<br/>N = 30</b> | <b>Adalimumabas <sup>b,c</sup><br/>Ne daugiau<br/>kaip 160 mg 0-ą savaitę<br/>ir 1-ą savaitę<br/>N = 47</b> |
| 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 <sup>d</sup><br>Ne daugiau 40 mg kas antrą savaitę<br>N = 31 | Adalimumabas <sup>e</sup><br>Ne daugiau 40 mg kas savaitę<br>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 %)                                                      |
| <sup>a</sup> Adalimumabas 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) 0-ą savaitę, placebo 1-ą savaitę ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) 2-ą savaitę.<br><sup>b</sup> Adalimumabas 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) 0-ą savaitę ir 1-ą savaitę ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) 2-ą savaitę.<br><sup>c</sup> Neįskaičiuojant atviros adalimumabo įsotinamosios 2,4 mg/kg dozės (ne daugiau kaip 160 mg) 0-ą savaitę ir 1-ą savaitę ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) 2-ą savaitę.<br><sup>d</sup> Adalimumabas 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg) kas antrą savaitę.<br><sup>e</sup> Adalimumabas 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg) kiekvieną savaitę.<br>1-a pastaba. Abi pradinės grupės 4-ą ir 6-ą savaitėmis vartojo 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg).<br>2-a pastaba. Pacientai, kuriems trūko duomenų 8-ą savaitę, buvo laikomi neatitinkančiais vertinamųjų baigčių.<br>3-ia pastaba. Pacientai, kuriems trūko duomenų 52-ą savaitę arba kurie atsitikinės atrankos būdu 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 pradinis 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 amžiaus, kurie sirgo su aktyviu jaunatviniu idiopatinio artritu susijusiu neinfekciniu priekiniu uveitu ir kuriems bent 12 savaičių trukmės gydymas metotreksatu buvo neveiksmingas, metu. Pacientai gavo placebo arba 20 mg adalimumabo (jei svėrė < 30 kg) ar 40 mg adalimumabo (jei svėrė ≥ 30 kg) kas antrą savaitę kartu su jiems skirta pradine metotreksato doze.

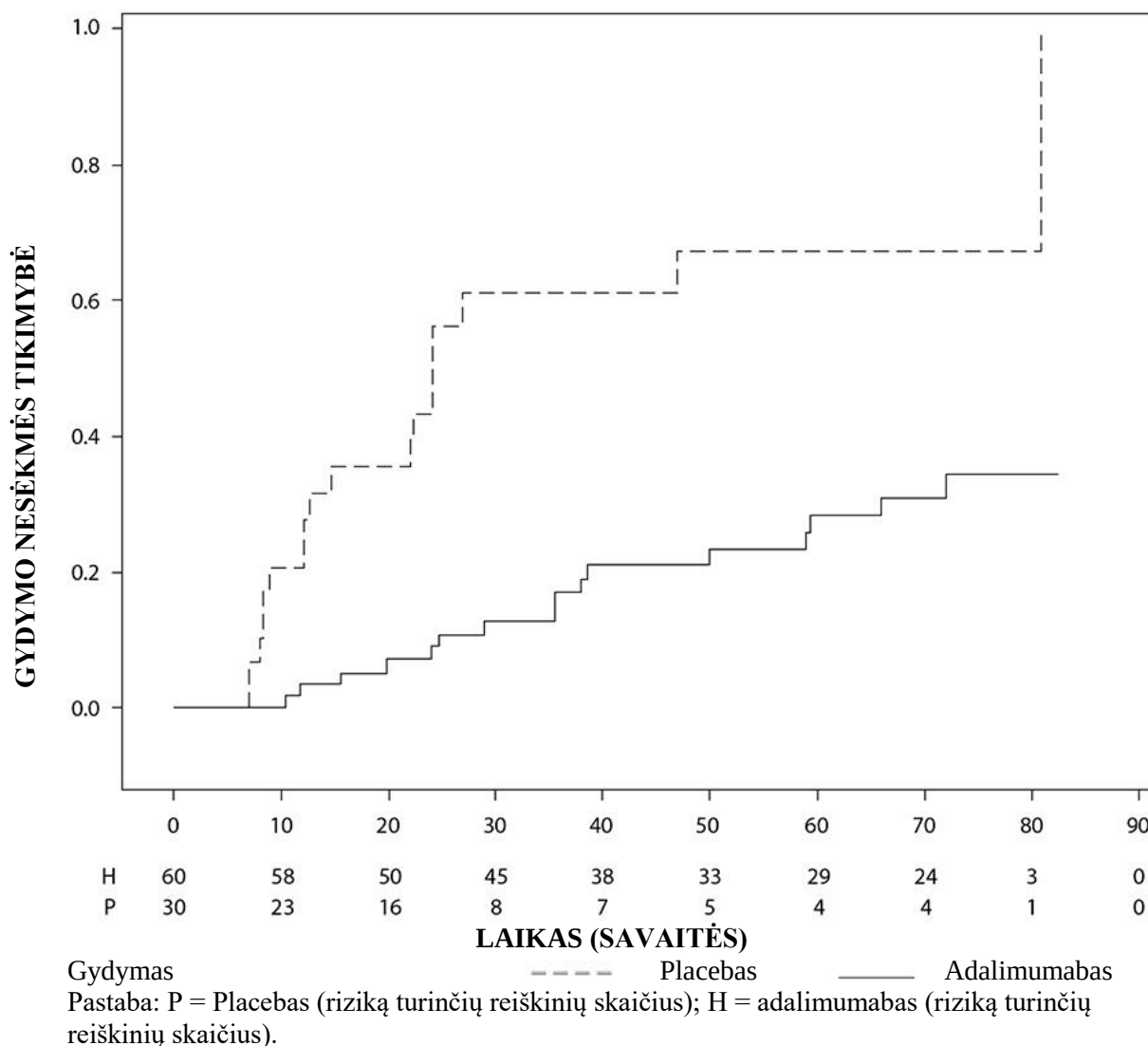
Pirminė vertinamoji baigtis buvo laikas iki gydymo nesėkmės. Gydymo nesėkmę apibrėžiantys kriterijai buvo akies uždegimo pablogėjimas ar ilgalaikis negėrimas, dalinis pagerėjimas su ilgalaikių akių ligų išsivystymu arba kartu esančių akių ligų pablogėjimas, neleistinų vaistinių preparatų vartojimas kartu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

#### Klinikinis atsakas

Adalimumabas, lyginant su placebo, reikšmingai pailgino laiką iki gydymo nesėkmės (žr. 2 pav.,  $p < 0,0001$  iš *log rank* testo). Laiko mediana iki gydymo nesėkmės buvo 24,1 savaitės tiriamiesiems,

gydytiems placebo, kai tuo tarpu laiko mediana iki gydymo nesėkmės tiriamiesiems, gydytiems adalimumabu, nustatyta nebuvo, nes mažiau nei pusė iš šių tiriamųjų patyrė gydymo nesėkmę. Adalimumabas reikšmingai sumažino gydymo nesėkmės riziką 75 %, lyginant su placebo, ką rodo rizikos santykis (ang. *hazard ratio*, HR = 0,25 [95 % PI:0,12, 0,49]).

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



## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbcija ir pasiskirstymas

Suleistos 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 ( $V_{ss}$ ) – 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 leidžiama 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.

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

Suaugusiems pacientams, sergantiems HS, po 160 mg adalimumabo dozės 0-ąją savaitę ir 80 mg 2-ąją savaitę, 2-ąją ir 4-ąją savaitę pasiekama 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 persikryžiovimu vaikams, sergantiems kitomis ligomis (vaikų psoriaze, jaunatviniu idiopatininiu artritu, vaikų 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 pradinio periodu, po įsotinamosios 80 mg adalimumabo dozės 0-ąją savaitę ir 40 mg adalimumabo dozės 2-ąją savaitę, mažiausia adalimumabo koncentracija serume būna maždaug 5,5 µg/ml. Pradinio periodu, po įsotinamosios 160 mg adalimumabo dozės 0-ąją 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 (CD), atvira įsotinamoji adalimumabo dozė buvo 160/80 mg arba 80/40 mg 0-ąją ir 2-ąją savaitę, priklausomai nuo kūno masės, kai riba yra 40 kg. 4-ąją savaitę pacientai buvo atsitiktine tvarka 1:1 suskirstyti į palaikomojo 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-ąją savaitę, vėliau 2-ąją savaitę skiriant 80 mg adalimumabo. Tokiu būdu pradinio gydymo laikotarpiu mažiausia adalimumabo koncentracija kraujyje 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-ąją 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-ąją savaitę.

Uveitu sergantiems suaugusiems pacientams įsotinamoji dozė yra 80 mg adalimumabo 0-inę savaitę, vėliau pradedant 1-ąją savaitę 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 idiopatinio artritu, vaikų Krono liga ir su entezitu susijusiu artritu). Klinikinių įsotinamosios dozės < 6 metų amžiaus 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 idiopatinio artritu (jaunatviniu idiopatinio poliartritu ir su entezitu susijusiu artritu) sergantys pacientai, duomenimis buvo nustatytas ekspozicijos ir atsako santykis tarp vaistinio preparato koncentracijos kraujo plazmoje ir PedACR 50 (pagerėjimas mažiausiai 50 %, vertinant pagal Amerikos reumatologijos koledžo kriterijus) atsako. Adalimumabo koncentracija kraujo plazmoje, kuri sukelia pusę didžiausios PedACR 50 atsako tikimybės (EC50), buvo 3 µg/ml (95 % pasikliautinis 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 (pagerėjimas 75 %, vertinant psoriazės pažeistą odos plotą ir ligos sunkumą) ir PGA (gydytojo bendro įvertinimo) 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 % pasikliautinis intervalas: atitinkamai 0,4 47,6 ir 1,9-10,5).

#### Eliminacija

Populiacinės 1 300 RA sergančių pacientų farmakokinetikos analizės 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 antikūnais prieš adalimumabą, 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 funkcija.

### **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 postnatalinio 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**

Natrio chloridas  
Sacharozė  
Polisorbatas 80  
Injekcinis vanduo  
Vandenilio chlorido rūgštis (pH koregavimui)  
Natrio hidroksidas (pH koregavimui)

### **6.2 Nesuderinamumas**

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

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

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

Vienas užpildytas švirkštas arba užpildytas švirkštiklis gali būti laikomas ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje ne daugiau kaip 30 dienų. Užpildytas švirkštas arba užpildytas švirkštiklis turi būti apsaugotas nuo šviesos ir sunaikintas, jei nepanaudojamas per 30 dienų.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

#### Hukyndra 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

0,8 ml injekcinio tirpalo yra užpildytame švirkšte (I tipo stiklo) su fiksuota 29 dydžio adata, su stūmokliu ir adatos apsauginiu gaubteliu bei stūmoklio kamščiu (iš brombutilo gumos).

Pakuotėje yra: 1 užpildytas švirkštas su 1 alkoholiu suvilgytu tamponu lizdinėje plokštelėje.

#### Hukyndra 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

0,8 ml injekcinio tirpalo užpildytoje injekcinėje sistemoje su adata (autoinjektoriuje), kuriame yra I tipo stiklo užpildytas švirkštas su fiksuota 29 dydžio adata ir stūmoklio kamščiu (iš brombutilo gumos). Švirkštiklis yra vienkartinio naudojimo išmetama, rankinė, mechaninė švirkštimo priemonė.

Pakuotėje yra: 1 arba 3 užpildyti švirkštikliai PVC / PE lizdinėje plokštelėje ir 1 arba 3 alkoholiu suvilgyti tamponai.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18



61118 Bad Vilbel  
Vokietija

#### **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

Hukyndra 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
EU/1/21/1589/007

Hukyndra 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje  
EU/1/21/1589/008  
EU/1/21/1589/009

#### **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data: 2021 m. lapkričio 15 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 (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-  
Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI),  
ATSAKINGAS (-I) 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 (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojų pavadinimai ir adresai

Alvotech Hf  
Sæmundargata 15-19  
Reykjavik, 102  
Islandija

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

Ivers-Lee CSM  
Marie-Curie-Str.8  
79539 Lörrach  
Vokietija

Alvotech Hf  
Sæmundargata 15-19  
Reykjavik, 102  
Islandija

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Vokietija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

**B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [Preparato charakteristikų santrauka] 4.2 skyrių)

**C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, 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 kortelė (suaugusiems ir vaikams) apima šiuos pagrindinius elementus:

- infekcijas, įskaitant tuberkuliozę
- vėžį
- nervų sistemos problemas
- skiepijimą

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO IŠORINĖ DĖŽUTĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hukyndra 20 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
adalimumabum

#### 2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

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

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio chloridas, sacharozė, polisorbatas 80, injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis ir natrio hidroksidas.

Išsamesnę informaciją žr. pakuotės lapelyje.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

2 užpildyti švirkštai  
2 alkoholiu suvilgyti tamponai

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Leisti po oda.  
Tik vienkartiniam vartojimui.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Skirtas vartoti vaikams.

Turi būti pridėtas QR kodas  
[hukyndrapatients.com](http://hukyndrapatients.com)

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

Apie kitas galimas laikymo sąlygas perskaitykite pakuotės lapelyje.

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**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18

61118 Bad Vilbel

Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/21/1589/010

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. IŠDAVIMO TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Hukyndra 20 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC

SN

NN



**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ****LIZDINĖ PLOKŠTELĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Hukyndra 20 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
adalimumabum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

STADA Arzneimittel AG

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

Informaciją apie laikymo sąlygas skaitykite pakuotės lapelyje.

Skirtas vartoti vaikams.

20 mg/0,2 ml

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ****ŠVIRKŠTO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Hukyndra 20 mg injekcija  
adalimumabum  
s.c.

**2. VARTOJIMO METODAS****3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

20 mg/0,2 ml

**6. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO IŠORINĖ DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Hukyndra 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
adalimumabum

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Viename 0,4 ml vienadoziame užpildytame švirkšte yra 40 mg adalimumabo.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Natrio chloridas, sacharozė, polisorbatas 80, injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis ir natrio hidroksidas.

Išsamesnę informaciją žr. pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Injekcinis tirpalas

1 užpildytas švirkštas  
1 alkoholiu suvilgytas tamponas  
2 užpildyti švirkštai  
2 alkoholiu suvilgyti tamponai  
6 užpildyti švirkštai  
6 alkoholiu suvilgyti tamponai

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Leisti po oda.  
Vienkartiniam vartojimui.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Turi būti pridėtas QR kodas  
hukyndrapatients.com

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA )**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

Apie kitas galimas laikymo sąlygas perskaitykite pakuotės lapelyje.

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**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18

61118 Bad Vilbel

Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/21/1589/001

EU/1/21/1589/002

EU/1/21/1589/003

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. IŠDAVIMO TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Hukyndra 40 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS</b> |
|--------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ****LIZDINĖ PLOKŠTELĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Hukyndra 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
adalimumabum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

STADA Arzneimittel AG

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

Informaciją apie laikymo sąlygas skaitykite pakuotės lapelyje.

40 mg/0,4 ml

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ****ŠVIRKŠTO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Hukyndra 40 mg injekcija  
adalimumabum  
s.c.

**2. VARTOJIMO METODAS****3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

40 mg/0,4 ml

**6. KITA**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### UŽPILDYTO ŠVIRKŠTIKLIO IŠORINĖ DĖŽUTĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hukyndra 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje  
adalimumabum

#### 2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 0,4 ml vienadoziame užpildytame švirkštiklyje yra 40 mg adalimumabo.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio chloridas, sacharozė, polisorbatas 80, injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis ir natrio hidroksidas.

Išsamesnę informaciją žr. pakuotės lapelyje.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 užpildytas švirkštiklis  
1 alkoholiu suvilgytas tamponas  
2 užpildyti švirkštikliai  
2 alkoholiu suvilgyti tamponai  
6 užpildyti švirkštikliai  
6 alkoholiu suvilgyti tamponai

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Leisti po oda.  
Vienkartiniam vartojimui.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Turi būti pridėtas QR kodas  
hukyndrapatients.com

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)



**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

Apie kitas galimas laikymo sąlygas perskaitykite pakuotės lapelyje.

Užpildytą švirkštiklį laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/21/1589/004  
EU/1/21/1589/005  
EU/1/21/1589/006

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. IŠDAVIMO TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Hukyndra 40 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS</b> |
|--------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Hukyndra 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje  
adalimumabum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

STADA Arzneimittel AG

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

Informaciją apie laikymo sąlygas skaitykite pakuotės lapelyje.

40 mg/0,4 ml

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ****ŠVIRKŠTIKLIO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Hukyndra 40 mg injekcija  
adalimumabum  
s.c.

**2. VARTOJIMO METODAS****3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

40 mg/0,4 ml

**6. KITA**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### IŠORINĖ DĖŽUTĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hukyndra 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
adalimumabum

#### 2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 0,8 ml vienadoziame užpildytame švirkšte yra 80 mg adalimumabo.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio chloridas, sacharozė, polisorbatai 80, injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis ir natrio hidroksidas.

Išsamesnę informaciją žr. pakuotės lapelyje.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 užpildytas švirkštas  
1 alkoholiu suvilgytas tamponas

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Leisti po oda.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vienkartiniam vartojimui.

Turi būti pridėtas QR kodas  
[hukyndrapatients.com](http://hukyndrapatients.com)

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

Kitos galimos laikymo sąlygos nurodytos pakuotės lapelyje.

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**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/21/1589/007

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. IŠDAVIMO TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Hukyndra 80 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ****UŽRAŠAS ANT LIZDINĖS PLOKŠTELĖS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Hukyndra 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
adalimumabum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

STADA Arzneimittel AG

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

Informaciją apie laikymo sąlygas skaitykite pakuotės lapelyje.

80 mg/0,8 ml

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ  
ŠVIRKŠTO ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Hukyndra 80 mg injekcija  
adalimumabum  
s.c.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

80 mg/0,8 ml

**6. KITA**



## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### IŠORINĖ DĖŽUTĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hukyndra 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

Natrio chloridas, sacharozė, polisorbatas 80, injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis ir natrio hidroksidas.

Išsamesnę informaciją žr. pakuotės lapelyje.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 užpildytas švirkštiklis  
1 alkoholiu suvilgytas tamponas

3 užpildyti švirkštikliai  
3 alkoholiu suvilgyti tamponai

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Leisti po oda.  
Tik vienkartiniam vartojimui.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Turi būti pridėtas QR kodas  
[hukyndrapatients.com](http://hukyndrapatients.com)

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

Kitos galimos laikymo sąlygos nurodytos pakuotės lapelyje.

Užpildytą švirkštiklį laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/21/1589/008

EU/1/21/1589/009

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. IŠDAVIMO TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Hukyndra 80 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS</b> |
|--------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ****LIZDINĖ PLOKŠTELĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Hukyndra 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje  
adalimumabum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

STADA Arzneimittel AG

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

Informaciją apie laikymo sąlygas skaitykite pakuotės lapelyje.

80 mg/0,8 ml

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ  
ŠVIRKŠTIKLIO ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Hukyndra 80 mg injekcija  
adalimumabum  
s.c.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

80 mg/0,8 ml

**6. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

### Hukyndra 20 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte adalimumabas (*adalimumabum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jūsų vaikui pradedant 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 Jūsų vaikui pradedant gydytis Hukyndra ir gydantis šiuo vaistu. Šią **Paciento Priminimo Kortelę** turėkite su savimi arba ją turi turėti Jūsų vaikas **gydymo metu ir 4 mėnesius nuo paskutinės Hukyndra injekcijos**.
- Jeigu kiltų 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), pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Hukyndra ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jūsų vaikui vartojant Hukyndra
3. Kaip vartoti Hukyndra
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Hukyndra
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Naudojimo instrukcijos

#### 1. Kas yra Hukyndra ir kam jis vartojamas

Hukyndra veiklioji medžiaga yra adalimumabas.

Hukyndra skirtas toliau išvardytoms uždegiminėms ligoms gydyti:

- jaunatvinį idiopatinį poliartritą;
- su entezitu susijusį artritą;
- plokštelinę psoriazę vaikams;
- Krono ligą vaikams;
- uveitą vaikams.

Hukyndra veiklioji medžiaga yra adalimumabas, žmogaus monokloninis antikūnas. Monokloniniai antikūnai – tai baltymai, kurie rišasi su specifinėmis medžiagomis.

Adalimumabo taikiny – baltymas, vadinamas naviko nekrozės faktoriumi (TNFα), dalyvaujantis imuninės (apsaugos) sistemos veikloje, ir jo padaugėja, kai sergama pirmiau išvardytomis uždegiminėmis ligomis. Prisijungdamas prie TNFα Hukyndra mažina uždegiminį šių ligų procesą.

#### Jaunatvinis idiopatinis poliartritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas yra uždegiminė sąnarių liga, paprastai pasireiškianti vaikystėje.

Hukyndra vartojamas pacientų nuo 2 metų jaunatviniam idiopatiniam poliartritui gydyti. Jūsų vaikui pirmiausiai galėjo būti skiriama kitų ligos eigą keičiančių vaistų, tokių kaip metotreksatas. Jei šie vaistai neveikia tinkamai, jaunatviniam idiopatiniam poliartritui gydyti Jūsų vaikui bus paskirtas Hukyndra.

Jūsų gydytojas nuspręs, ar Hukyndra reikia vartoti su metotreksatu, ar vieną.

#### Su entezitu susijęs artritas

Su entezitu susijęs artritas yra uždegiminė sąnarių ir vietų, kur sausgyslės tvirtinasi prie kaulo, liga.

Hukyndra vartojamas su entezitu susijusiam artritui gydyti pacientams nuo 6 metų amžiaus. Jūsų vaikui pirmiausiai galėjo būti skiriama kitų ligos eigą keičiančių vaistų, tokių kaip metotreksatas. Jei šie vaistai neveikia tinkamai, su entezitu susijusiam artritui gydyti Jūsų vaikui bus paskirtas Hukyndra.

#### Plokštelinė psoriazė vaikams

Plokštelinė psoriazė yra 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 psoriazė sukelia organizmo imuninės sistemos sutrikimas, dėl ko padidėja odos ląstelių gamyba.

Hukyndra vartojamas gydyti sunkią lėtinę plokštelinę psoriazę vaikams ir paaugliams nuo 4 iki 17 metų amžiaus, kuriems vietinis gydymas ir fototerapija buvo neveiksmingi ar kuriems šie gydymo metodai netinka.

#### Krono liga vaikams

Krono liga yra uždegiminė virškinimo trakto liga.

Hukyndra vartojamas gydyti vidutinio sunkumo ir sunkią Krono ligą vaikams ir paaugliams nuo 6 iki 17 metų amžiaus.

Jūsų vaikui pirmiausiai galėjo būti skiriama kitų vaistų. Jei šie vaistai neveikia tinkamai, ligos požymiams ir simptomams sumažinti Jūsų vaikui bus paskirtas Hukyndra.

#### Uveitas vaikams

Neinfekcinis uveitas yra uždegiminė liga, paveikianti tam tikras akies dalis.

Hukyndra skiriamas vyresniems kaip 2 metų vaikams, sergantiems lėtiniu neinfekciniu uveitu, uždegimu paveikiančiu priekinę akies dalį, gydyti.

Šis uždegimas gali sukelti regėjimo pablogėjimą ir / ar drumsčių (juodų taškelių ar plonų judančių regėjimo lauke linijų) atsiradimą. Hukyndra veikia mažindamas šį uždegimą.

Jūsų vaikui pirmiausiai galėjo būti skiriama kitų vaistų. Jei šie vaistai neveikia tinkamai, ligos požymiams ir simptomams sumažinti Jūsų vaikui bus paskirtas Hukyndra.

## **2. Kas žinotina prieš Jūsų vaikui vartojant Hukyndra**

### **Hukyndra vartoti draudžiama:**

- jeigu Jūsų vaikui yra alergija adalimumabui ar bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);



- jeigu Jūsų vaikui yra aktyvi tuberkuliozė ar kitos sunkios infekcijos (žr. „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“). Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu Jūsų vaikui yra infekcijos simptomų, pvz., karščiavimas, žaizdos, nuovargis, dantų problemos;
- jeigu Jūsų vaikui yra vidutinio sunkumo ar sunkus širdies nepakankamumas. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu Jūsų vaikui buvo arba yra sunki širdies liga (žr. „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“).

### **Išpėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Hukyndra.

#### Alerginės reakcijos

- Jeigu Jūsų vaikui pasireikštų alerginių reakcijų, kurių simptomai yra, pvz., spaudimas krūtinėje, švokštimas, svaigimas, tinimas ar išbėrimas – daugiau Hukyndra neleiskite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, retais atvejais šios reakcijos gali būti pavojingos gyvybei.

#### Infekcijos

- Jeigu Jūsų vaikui yra infekcija, įskaitant ilgalaikę infekciją ar infekciją kurioje nors vienoje kūno vietoje (pvz., kojos opa) – prieš pradėdami vartoti Hukyndra, pasitarkite su gydytoju. Jeigu kuo nors abejojate, kreipkitės į gydytoją.
- Jūsų vaikas, vartodamas Hukyndra, gali daug greičiau įgyti infekciją. Ši rizika gali padidėti, jeigu Jūsų vaikas serga plaučių ligomis. Tai gali būti sunkios infekcijos, tokios kaip:
  - tuberkuliozė;
  - virusinės, grybelinės, parazitinės ir bakterinės kilmės infekcijos;
  - sunki infekcija kraujyje (sepsis).

Retais atvejais šios infekcijos gali būti pavojingos gyvybei. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu Jūsų vaikui atsirado tokie simptomai kaip karščiavimas, žaizdos, nuovargis ar dantų problemos. Jūsų gydytojas gali liepti laikinai nutraukti Hukyndra vartojimą.

- Pasakykite gydytojui, jei Jūsų vaikas gyvena ar keliauja į regionus, kur grybelinės infekcijos (pavyzdžiui, histoplazmozė, kokcidiozė ar blastomikozė) yra labai dažnos.
- Pasakykite gydytojui, jeigu Jūsų vaikui yra pasikartojanti infekcija ar kitos būklės, didinančios infekcijų riziką.
- Kol Jūsų vaikas yra gydomas Hukyndra, Jūsų vaikas ir Jūsų gydytojas turėtų kreipti ypatingą dėmesį į infekcijos požymius. Jeigu Jūsų vaikui atsirado infekcijų požymių, tokių kaip karščiavimas, žaizdos, nuovargio jausmas ar dantų problemos, svarbu apie tai pasakyti gydytojui.

#### Tuberkuliozė

- Kadangi yra gauta pranešimų apie tuberkuliozės atvejus pacientams, kurie gydėsi adalimumabu, todėl gydytojas, prieš paskirdamas Hukyndra, ištirs Jūsų vaiką, ar nėra tuberkuliozės požymių ir simptomų. Tai apims išsamų medicininį įvertinimą, taip pat ir Jūsų vaiko medicininę anamnezę, įskaitant atitinkamų patikros tyrimų (pvz., rentgenologinio krūtinės ląstos ištyrimo ir tuberkulino testo) paskyrimą. Apie šių tyrimų atlikimą ir rezultatus reikia pažymėti Jūsų vaiko **Paciento Priminimo Kortelėje**.
  - Labai svarbu pasakyti gydytojui, jeigu kada nors Jūsų vaikas yra sirgęs tuberkulioze ar artimai bendravo su sergančiuoju tuberkulioze. Jei Jūsų vaikas serga aktyvia tuberkulioze, Hukyndra vartoti negalima.
  - Gydymo metu gali atsirasti tuberkuliozė, net jei Jūsų vaikas buvo gydomas dėl tuberkuliozės prevencijos.

- Jeigu gydantis ar po gydymo atsiranda tuberkuliozės simptomų (pavyzdžiui, nepraeinantis kosulys, mažėjantis kūno svoris, energijos stygius, nedidelis karščiavimas) ar kitos infekcijos požymių, nedelsdami pasakykite gydytojui.

### Hepatitis B

- Pasakykite gydytojui, jei Jūsų vaikas yra hepatito B viruso (HBV) nešiotojas, jei jis / ji serga aktyvia HBV forma ar jeigu manote, kad jis / ji galėjo užsikrėsti HBV.
  - Gydytojas patikrins Jūsų vaiką dėl HBV. Žmonėms, kurie yra HBV nešiotojai, adalimumabo vartojimas gali iššaukti HBV pakartotinį suaktyvėjimą.
  - Kai kuriais retai pasitaikančiais atvejais, ypač tuomet, kai Jūsų vaikas vartoja kitus vaistus, slopinančius imuninę sistemą, HBV pakartotinis suaktyvėjimas gali būti pavojingas gyvybei.

### Operacijos ar dantų gydymas

- Jeigu planuojama Jūsų vaiką operuoti ar jam / jai gydyti dantis, prašome įspėti Jūsų vaiko gydytoją, kad jis / ji vartoja Hukyndra. Gydytojas gali rekomenduoti laikinai nutraukti Hukyndra vartojimą.

### Demielinizuojančios ligos

- Jeigu Jūsų vaikas serga ar jam / jai išsivysto demielinizuojanti liga (liga, paveikianti nervus izoliuojantį sluoksnį, pvz., išsėtinė sklerozė), gydytojas nuspręs, ar Jūsų vaikui skirti Hukyndra ir ar tęsti gydymą Hukyndra. Nedelsiant pasakykite savo vaiko gydytojui, jei Jūsų vaikui pasireiškia tokie simptomai, kaip regėjimo pokyčiai, rankų ar kojų silpnumas, ar sustingimas, ar dilgčiojimas bet kurioje kūno vietoje.

### Skiepijimas

- Vartojant Hukyndra, negalima skiepytis tam tikromis vakcinomis, kurios gali sukelti infekcijas.
  - Prieš skiepydami savo vaiką bet kuria vakcina, pasitarkite su gydytoju.
  - Jei yra galimybė, vaikus rekomenduojama paskiepyti visais jų amžiui priklausančiais skiepais pagal galiojantį skiepų kalendorių, prieš pradedant gydytis Hukyndra.
  - Jei Jūsų dukra vartojo Hukyndra nėštumo metu, jos kūdikiui bus didesnis infekcijos pavojus maždaug penkis mėnesius nuo paskutinės Hukyndra dozės, kurią ji gavo nėštumo metu. Svarbu, kad pasakytumėte jos kūdikio gydytojams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad ji vartojo Hukyndra nėštumo metu, kad jie galėtų nuspręsti, kada skiepyti jos kūdikį.

### Širdies nepakankamumas

- Jei Jūsų vaikui yra nesunkus širdies nepakankamumas ir jis gydomas Hukyndra, jo širdies nepakankamumo būklę turi atidžiai stebėti gydytojas. Svarbu pasakyti gydytojui, jei Jūsų vaikas serga ar sirgo sunkiomis širdies ligomis. Jeigu Jūsų vaikui naujai išsivystė ar paūmėjo esamo širdies nepakankamumo simptomai (pavyzdžiui, prasidėjo dusulys ar patino pėdos), nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Jūsų gydytojas nuspręs, ar Jūsų vaikui galima vartoti Hukyndra.

### Karščiavimas, kraujosruvos, kraujavimas ar išblyškimas

- Kai kuriems pacientams organizme gaminasi nepakankamai kraujo ląstelių, kurios padeda organizmui kovoti su infekcijomis arba padeda Jūsų vaiko kraujui krešėti. Gali būti, kad gydytojas nutars nutraukti gydymą. Jei Jūsų vaikui atsirado karščiavimas, kuris nepraeina, mėlynių ar jei labai lengvai prasideda kraujavimas, ar jeigu jis / ji atrodo labai išblyškęs, nedelsiant susisieki su gydytoju.

### Vėžys

- Labai retais atvejais yra buvę tam tikrų vėžio rūšių vaikams ir suaugusiems pacientams, vartojantiems adalimumabą ar kitus TNF blokuojančius vaistus.
  - Žmonėms, sergantiems sunkesne reumatoidinio artrito forma ilgesnį laiką, gali būti didesnė už vidutinę riziką susirgti limfoma (vėžys, pažeidžiantis limfinę sistemą) ir leukemija (vėžys, pažeidžiantis kraują ir kaulų čiulpus).
  - Jei Jūsų vaikas gydomas Hukyndra, gali padidėti rizika susirgti limfoma, leukemija ar kitu vėžiu. Retais atvejais, Hukyndra vartojantiems pacientams pasireiškė neįprastas ir sunkus limfomos tipas. Kai kurie iš šių pacientų tuo metu buvo gydomi azatioprinu ar 6-merkaptopurinu.
  - Pasakykite savo gydytojui, jei Jūsų vaikas kartu su Hukyndra vartoja azatiopriną ar 6-merkaptopuriną.
  - Buvo stebimi nemelanominio odos vėžio atvejai pacientams, vartojusiems adalimumabo.
  - Jei gydymo metu arba po gydymo atsirastų naujų odos pažeidimų arba jei esami pažeidimai 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 TNF blokuojančiu vaistu. Jei Jūsų vaikas serga LOPL arba jei daug rūko, turėtumėte paklausti gydytojo, ar gydymas TNF blokuojančiais vaistais Jūsų vaikui tinka.

### Autoimuninės ligos

- Retais atvejais gydymas Hukyndra gali sukelti į vilkligę panašų sindromą. Susisieki su savo gydytoju, jei pasireikštų nepraėinantis nepaaiškinamas išbėrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas ar nuovargis.

### **Kiti vaistai ir Hukyndra**

Jeigu Jūsų vaikas vartoja ar neseniai vartojo kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jūsų vaikas dėl padidėjusios sunkios infekcijos rizikos neturėtų Hukyndra vartoti su toliau išvardytais vaistais, kuriuose yra šių veikliųjų medžiagų:

- anakinros;
- abatacepto.

Hukyndra galima vartoti kartu su:

- metotreksatu;
- tam tikrais ligą modifikuojančiais antireumatiniais vaistais (pavyzdžiui, sulfasalazinu, hidroksichlorokvinu, leflunomidu ir injekciniais aukso preparatais);
- steroidiniais vaistais ar skausmą malšinančiais vaistais, įskaitant nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU).

Jei kiltų klausimų, kreipkitės į gydytoją.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

- Jūsų dukra, vartodama Hukyndra ir mažiausiai 5 mėnesius po paskutiniosios Hukyndra dozės, turi vartoti adekvačias kontraceptines priemones nėštumui išvengti.
- Jeigu Jūsų dukra pastoja, manote, kad ji galbūt yra nėščia arba planuoja susilaukti kūdikio, pasitarkite su jos gydytoju dėl šio vaisto vartojimo.
- Nėštumo metu Hukyndra vartoti galima, tik jei yra būtina.
- Remiantis nėščių moterų tyrimu, lyginant nėštumo metu vartojusias adalimumabo moteris ir tas, kurios sirgo tokia pat liga ir adalimumabo nevartojo, didesnės apsigimimų rizikos nepastebėta.
- Hukyndra galima vartoti žindymo laikotarpiu.

- Jeigu Jūsų dukra vartojo Hukyndra nėštumo metu, jos kūdikiui gali būti didesnis infekcijos pavojus.
- Svarbu, kad prieš skiepijant kūdikį pasakytumėte jos kūdikio gydytojams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad ji nėštumo metu vartojo Hukyndra. Daugiau informacijos apie vakcinas žr. skyriuje „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“.

### Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Hukyndra gali nežymiai paveikti Jūsų vaiko gebėjimą vairuoti, važiuoti dviračiu ar valdyti mechanizmus. Jausmas, kad sukasi kambarys, ir regos sutrikimai gali atsirasti pavartojus Hukyndra.

### Hukyndra sudėtyje yra natrio ir polisorbato 80

Šio vaisto 0,2 ml yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Kiekviename šio vaisto ml yra 1 mg polisorbato 80. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūsų vaikas yra alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

## 3. Kaip vartoti Hukyndra

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojamos Hukyndra dozės kiekvienai patvirtintai indikacijai pateiktos toliau lentelėje. Jei Jūsų vaikui reikia kitokios dozės, gydytojas gali skirti kitokio stiprumo Hukyndra.

| <b>Jaunatvinis idiopatinis poliartritas</b>                                                  |                                     |                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------|
| <b>Amžius ar kūno masė</b>                                                                   | <b>Kiek ir kaip dažnai vartoti?</b> | <b>Pastabos</b> |
| Vyresni kaip 2 metų amžiaus vaikai, paaugliai ir suaugusieji, sveriantys 30 kg ir daugiau    | 40 mg kas antrą savaitę             | Nėra            |
| Vyresni kaip 2 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys nuo 10 kg, bet mažiau kaip 30 kg | 20 mg kas antrą savaitę             | Nėra            |

| <b>Su entezitu susijęs artritas</b>                                                          |                                     |                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------|
| <b>Amžius ar kūno masė</b>                                                                   | <b>Kiek ir kaip dažnai vartoti?</b> | <b>Pastabos</b> |
| Vyresni kaip 6 metų amžiaus vaikai, paaugliai ir suaugusieji, sveriantys 30 kg ir daugiau    | 40 mg kas antrą savaitę             | Nėra            |
| Vyresni kaip 6 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys nuo 15 kg, bet mažiau kaip 30 kg | 20 mg kas antrą savaitę             | Nėra            |

| <b>Plokštelinė psoriazė vaikams</b>                                        |                                                                                                                 |                 |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Amžius ar kūno masė</b>                                                 | <b>Kiek ir kaip dažnai vartoti?</b>                                                                             | <b>Pastabos</b> |
| 4–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys 30 kg arba daugiau               | Pradinė dozė yra 40 mg, po savaitės skiriant po 40 mg.<br><br>Po to įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę. | Nėra            |
| 4–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys nuo 15 kg, bet mažiau kaip 30 kg | Pradinė dozė yra 20 mg, po savaitės skiriant po 20 mg.                                                          | Nėra            |

|  |                                                   |  |
|--|---------------------------------------------------|--|
|  | Po to įprastinė dozė yra 20 mg kas antrą savaitę. |  |
|--|---------------------------------------------------|--|

| <b>Krono liga vaikams</b>                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Amžius ar kūno masė</b>                                  | <b>Kiek ir kaip dažnai vartoti?</b>                                                                                                                                                                                                                                | <b>Pastabos</b>                                                                        |
| 6–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys 40 kg ir daugiau  | Pradinė dozė yra 80 mg, po dviejų savaitių skiriant 40 mg.<br><br>Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, Jūsų vaiko gydytojas gali paskirti pradinę 160 mg dozę, po dviejų savaitių skiriant 80 mg.<br><br>Vėliau įprastinė dozė yra po 40 mg kas antrą savaitę. | Jūsų gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę. |
| 6–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys mažiau kaip 40 kg | Pradinė dozė yra 40 mg, po dviejų savaitių skiriant 20 mg.<br><br>Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, Jūsų gydytojas gali paskirti pradinę dozę 80 mg, po dviejų savaitių skiriant 40 mg.<br><br>Vėliau įprastinė dozė yra po 20 mg kas antrą savaitę.        | Jūsų vaiko gydytojas gali padidinti dozės skyrimo dažnį iki 20 mg kas savaitę.         |

| <b>Uveitas vaikams</b>                                                |                                     |                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Amžius ar kūno masė</b>                                            | <b>Kiek ir kaip dažnai vartoti?</b> | <b>Pastabos</b>                                                                                                                                                                                                    |
| Vyresni kaip 2 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys mažiau kaip 30 kg | 20 mg kas antrą savaitę             | Jūsų gydytojas gali skirti 40 mg pradinę dozę, kuri gali būti vartojama likus savaitei iki įprastinės 20 mg dozės kas antrą savaitę vartojimo pradžios.<br>Hukyndra rekomenduojamas vartoti kartu su metotreksatu. |
| Vyresni kaip 2 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys 30 kg ir daugiau  | 40 mg kas antrą savaitę             | Jūsų gydytojas gali skirti 80 mg pradinę dozę, kuri gali būti vartojama likus savaitei iki įprastinės 40 mg dozės kas antrą savaitę vartojimo pradžios.<br>Hukyndra rekomenduojamas vartoti kartu su metotreksatu. |

### **Vartojimo metodas ir būdas**

Hukyndra vartojamas leidžiant po oda (poodinė injekcija).

**Išsamūs nurodymai, kaip suleisti Hukyndra, pateikiami 7 skyriuje „Naudojimo instrukcijos“.**

### **Ką daryti pavartojus per didelę Hukyndra dozę?**

Jei atsitiktinai Hukyndra leidote dažniau negu Jums nurodė gydytojas ar vaistininkas, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar vaistininką ir pasakykite, kad Jūsų vaikas pavartojo per daug vaisto. Visada su savimi pasiimkite vaisto išorinę dėžutę, net jei ji tuščia.

## **Pamiršus pavartoti Hukyndra**

Jei pamiršote savo vaikui suleisti vaistą, kitą Hukyndra dozę suleiskite iš karto prisiminę. Po to, kitą dozę savo vaikui suleiskite tą dieną, kuri nustatyta pagal pradinį dozavimo režimą, neatsižvelgdami į tai, kad buvote pamiršę dozę.

## **Nustojus vartoti Hukyndra**

Jeigu nusprendėte nutraukti Hukyndra vartojimą, aptarkite tai su savo gydytoju. Jei Jūsų vaikas Hukyndra nebevertos, gali vėl pasireikšti ligos simptomai.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Dauguma šių reiškinių yra nesunkūs ar vidutinio sunkumo. Tačiau kai kurie jų gali būti sunkūs ir juos reikia gydyti. Šalutinis poveikis gali atsirasti mažiausiai iki 4 mėnesių po paskutiniosios Hukyndra injekcijos.

### **Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote kurį nors iš toliau išvardytų požymių**

- sunkų išbėrimą, dilgėlinę ar kitus alerginės reakcijos požymius;
- patinusį veidą, plaštakas, pėdas;
- pasunkėjusį kvėpavimą, rijimą;
- dusulį, pasireiškiantį fizinio aktyvumo metu arba gulantis, arba tinstant pėdoms.

### **Kuo greičiau pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote kurį nors iš toliau išvardytų požymių**

- infekcijos požymių, pvz., karščiavimą, negalavimą, žaizdas, dantų problemas, deginimą šlapinantis;
- silpnumo ar nuovargio pojūtį;
- kosulį;
- dilgčiojimą;
- tirpimą;
- dvejinimąsi akyse;
- rankų ar kojų silpnumą;
- gumbelį ar atvirą žaizdą, kuri neužgyja;
- požymių ir simptomų, leidžiančių manyti apie kraujotakos ligas: užsitęsęs karščiavimas, mėlynių atsiradimas, kraujavimas, blyškumas.

Pirmiau aprašyti požymiai gali būti toliau išvardytų šalutinių poveikių, pastebėtų vartojant adalimumabą, ženklais.

### **Labai dažni** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- injekcijos vietos reakcijos (įskaitant skausmą, tinimą, paraudimą ar niežėjimą);
- kvėpavimo takų infekcijos (įskaitant peršalimą, slogą, sinusų uždegimą, pneumoniją);
- galvos skausmas;
- pilvo skausmas;
- pykinimas ir vėmimas;
- išbėrimas;
- kaulų ir raumenų skausmas.

### **Dažni** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- sunkios infekcijos (įskaitant kraujo užkrėtimą ir gripą);
- žarnyno infekcijos (įskaitant gastroenteritą);

- odos infekcijos (įskaitant celiulitą ir juosiančiąją pūslelinę);
- ausų infekcijos;
- burnos ertmės infekcijos (įskaitant dantų infekcijas ir burnos opas);
- lytinių takų infekcijos;
- šlapimo takų infekcijos;
- grybelinės infekcijos;
- sąnarių infekcijos;
- gerybiniai augliai;
- odos vėžys;
- alerginės reakcijos (įskaitant sezonines alergijas);
- dehidratacija;
- nuotaikos svyravimai (įskaitant depresiją);
- nerimas;
- miego sutrikimas;
- jutimų sutrikimai, tokie kaip dilgčiojimas, diegimas ar tirpimas;
- migrena;
- nervinių šaknelių užspaudimas (įskaitant nugaros apatinės dalies skausmą ir kojų skausmą);
- regėjimo sutrikimai;
- akių uždegimas;
- akių vokų uždegimas ir akių tinimas;
- vertigo (galvos svaigimo ar sukimosi pojūtis);
- greito širdies plakimo jautimas;
- aukštas kraujo spaudimas;
- karščio pylimas;
- hematomos (kraujo susikaupimas ne kraujagyslėje);
- kosulys;
- astma;
- dusulys;
- kraujavimas iš virškinimo trakto;
- dispepsija (nevirškinimas, pilvo pūtimas, rėmuo);
- gastroezofaginio reflukso liga;
- sausumo sindromas (įskaitant akių ir burnos sausumą);
- niežėjimas;
- niežintis išbėrimas;
- kraujosruvos;
- odos uždegimas (toks kaip egzema);
- kojų ir rankų nagų lūžinėjimas;
- padidėjęs prakaitavimas;
- plaukų slinkimas;
- naujai atsiradusi psoriazė ar psoriazės paūmėjimas;
- raumenų spazmai;
- kraujas šlapime;
- inkstų problemos;
- krūtinės skausmas;
- edema (patinimas);
- karščiavimas;
- trombocitų kiekio sumažėjimas, dėl ko padidėja kraujavimo ir mėlynių rizika;
- sutrikęs gijimas.

**Nedažni** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- oportunistinės infekcijos (įskaitant tuberkuliozę ir kitas infekcijas, kai sumažėja atsparumas ligoms);
- neurologinės infekcijos (įskaitant virusinį meningitą);

- akių infekcijos;
- bakterinės infekcijos;
- divertikulitas (storojo žarnyno uždegimas ir infekcija);
- vėžys;
- vėžys, pažeidžiantis limfinę sistemą;
- melanoma;
- imuninės sistemos sutrikimai, kurie gali pažeisti plaučius, odą ir limfmazgius (dažniausiai pasireiškiantys kaip sarkoidozė);
- vaskulitas (kraujagyslių uždegimas);
- tremoras (drebėjimas);
- neuropatija (nervų sutrikimas);
- insultas;
- klausos netekimas, zvimbimas ausyse;
- nereguliaraus širdies plakimo, lyg „dingtų“ širdies dūžis 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 pilvo ir nugaros skausmai;
- sunkumas ryjant;
- veido edema (veido patinimas);
- tulžies pūslės uždegimas, tulžies akmenligė;
- kepenų suriebėjimas;
- naktinis prakaitavimas;
- randai;
- nenormalus raumenų irimas;
- sisteminė raudonoji vilkligė (įskaitant odos, širdies, plaučių, sąnarių ir kitų organų sistemų uždegimą);
- miego sutrikimai;
- impotencija;
- uždegimai.

**Reti** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1000 asmenų)

- leukemija (vėžys, pažeidžiantis kraują ir kaulų čiulpus);
- sunki alerginė reakcija su šoku;
- išsėtinė sklerozė;
- nervų sutrikimai (tokie kaip akies nervo uždegimas ir Gijeno-Bare (*Guillain-Barre*) sindromas, kuris sąlygoja raumenų silpnumą, nenormalius jutimus, dilgčiojimą rankose ir viršutinėje kūno dalyje);
- širdies darbo sustojimas;
- plaučių fibrozė (plaučių audinio surandėjimas);
- žarnyno perforacija (skylė žarnoje);
- hepatitas;
- hepatito B reaktyvacija;
- autoimuninis hepatitas (savo organizmo imuninės sistemos sukeltas kepenų uždegimas);
- odos vaskulitas (odos kraujagyslių uždegimas);
- Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas (ankstyvieji simptomai yra: negalavimas, karščiavimas, galvos skausmas ir išbėrimas);
- veido edema (veido 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 išbėrimas).

**Dažnis nežinomas** (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- hepatospleninė T-ląstelių limfoma (retas kraujo vėžys, tačiau 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. Toliau išvardyti šie šalutiniai poveikiai:

**Labai dažni** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- mažas baltųjų kraujo kūnelių skaičius;
- mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius;
- lipidų kiekio kraujyje padidėjimas;
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas.

**Dažni** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- didelis baltųjų kraujo kūnelių skaičius;
- mažas trombocitų kiekis;
- padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje;
- nenormalus natrio kiekis kraujyje;
- mažas kalcio kiekis kraujyje;
- mažas fosfatų kiekis kraujyje;
- didelis gliukozės kiekis kraujyje;
- didelis laktatdehidrogenazės kiekis kraujyje;
- autoantikūnai randami kraujyje;
- mažas kalio kiekis kraujyje.

**Nedažni** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- padidėjęs bilirubino kiekis (kepenų tyrimas iš kraujo).

**Reti** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1000 asmenų)

- 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 Hukyndra**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės, lizdinės plokštelės arba dėžutės po „EXP“ 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), vienas Hukyndra užpildytas švirkštas gali būti laikomas 20 °C – 25 °C temperatūroje iki 30 dienų – užtikrinkite, kad jis būtų apsaugotas nuo šviesos.

Kai išimtas iš šaldytuvo švirkštas laikomas 20 °C – 25 °C temperatūroje, jis **privalo būti sunaudotas per 30 dienų arba turi būti išmestas**, net ir tuo atveju, jei jis vėl buvo įdėtas į šaldytuvą.

Jūs turite užsirašyti datą, kada švirkštas pirmą kartą buvo išimtas iš šaldytuvo, bei datą, kada švirkštas turi būti išmestas.

Nevartokite šio vaisto, jei skystis drumstas, pakeitęs spalvą ar jame yra darinių ar dalelių.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Hukyndra sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra adalimumabas.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio chloridas, sacharozė, polisorbatas 80, injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis (pH koregavimui), natrio hidroksidas (pH koregavimui).

### **Hukyndra išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Hukyndra 20 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte su adatos apsauga, skirtas vartoti vaikams, tiekiamas kaip sterilus 20 mg adalimumabo tirpalas, ištirpintas 0,2 ml tirpalo.

Hukyndra užpildytas švirkštas yra stiklinis švirkštas, kuriame yra adalimumabo tirpalas.

Kiekvienoje pakuotėje yra 2 užpildyti švirkštai lizdinėje plokštelėje ir 2 alkoholiu suvilgyti tamponai.

### **Registruotojas**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Vokietija

### **Gamintojai**

Ivers-Lee CSM  
Marie-Curie-Str.8  
79539 Lörrach  
Vokietija

Alvotech Hf  
Sæmundargata 15-19  
Reykjavik, 102  
Islandija

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

**België/Belgique/Belgien**

EG (Eurogenerics) NV  
Tél/Tel: +32 24797878

**България**

STADA Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 29624626

**Česká republika**

STADA PHARMA CZ s.r.o.  
Tel: +420 257888111

**Danmark**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999

**Deutschland**

STADAPHARM GmbH  
Tel: +49 61016030

**Eesti**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

**Ελλάδα**

RAFARM A.E.B.E.  
Τηλ: +30 2106776550

**España**

Laboratorio STADA, S.L.  
Tel: +34 934738889

**France**

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics  
Tél: +33 146948686

**Hrvatska**

STADA d.o.o.  
Tel: +385 13764111

**Ireland**

Clonmel Healthcare Ltd.  
Tel: +353 526177777

**Ísland**

STADA Arzneimittel AG  
Sími: +49 61016030

**Italia**

EG SpA  
Tel: +39 028310371

**Κύπρος**

STADA Arzneimittel AG  
Τηλ: +30 2106664667

**Lietuva**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

**Luxembourg/Luxemburg**

EG (Eurogenerics) NV  
Tél/Tel: +32 24797878

**Magyarország**

STADA Hungary Kft  
Tel.: +36 18009747

**Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: +356 21337008

**Nederland**

Centrafarm B.V.  
Tel.: +31 765081000

**Norge**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999

**Österreich**

STADA Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 136785850

**Polska**

STADA Pharm Sp. z.o.o.  
Tel: +48 227377920

**Portugal**

Stada, Lda.  
Tel: +351 211209870

**România**

STADA M&D SRL  
Tel: +40 213160640

**Slovenija**

Stada d.o.o.  
Tel: +386 15896710

**Slovenská republika**

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.  
Tel: +421 252621933

**Suomi/Finland**

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike  
Puh/Tel: +358 207416888

**Sverige**

STADA Nordic ApS  
Tel: +45 44859999

**Latvija**

UAB „STADA Baltics“

Tel: +370 52603926

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas****Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<https://www.ema.europa.eu>.

Išsami informacija apie šį vaistą, įskaitant vaizdo įrašą, kaip naudoti užpildytą švirkštą, pasiekama nuskaičius žemiau arba ant išorinės dėžutės nurodytą QR kodą išmaniuoju telefonu. Ta pati informacija pasiekama šiuo URL adresu: [hukyndrapatients.com](http://hukyndrapatients.com)

Turi būti pridėtas QR kodas

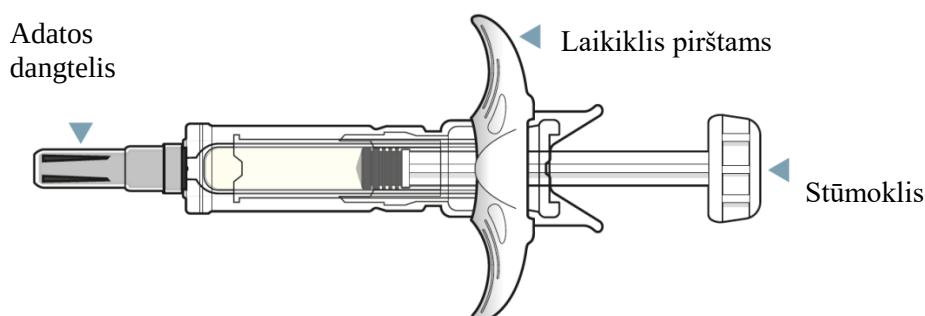
## 7. Naudojimo instrukcijos

### NAUDOJIMO INSTRUKCIJOS

**Hukyndra (adalimumabas) užpildytame švirkšte  
20 mg/0,2 ml injekcinis tirpalas, leisti po oda**

Atidžiai perskaitykite naudojimo instrukcijas prieš naudodami Hukyndra vienkartinį užpildytą švirkštą.

**Hukyndra užpildytas švirkštas:**



**Svarbi informacija, kurią reikia žinoti prieš naudojant Hukyndra vienkartinį užpildytą švirkštą.**

#### **Svarbi informacija:**

- Tik leisti po oda
- **Nenaudokite** švirkšto ir susisiekit su savo gydytoju ar vaistininku, jeigu:
  - skystis drumstas, pakeitęs spalvą ar jame yra darinių ar dalelių;
  - tinkamumo laikas (EXP) jau pasibaigęs;
  - skystis buvo užšaldytas (net jei prieš tai buvo atšildytas) ar paliktas tiesioginių saulės spindulių apšviestoje vietoje;
  - užpildytas švirkštas buvo numestas ar suspaustas.
- Nenuimkite adatos dangtelio iki injekcijos. Hukyndra laikykite vaikams nepasiekiamoje vietoje.
- Kaip laikyti Hukyndra vienkartinį užpildytą švirkštą, žr. pakuotės informacinio lapelio 5 skyriuje.

#### **Prieš injekciją:**

Gydytojas turėtų išmokyti, kaip pačiam susileisti vaistą prieš naudojant Hukyndra vienkartinį užpildytą švirkštą pirmą kartą.

#### **Adalimumabu užpildytą švirkštą jau naudojantiems:**

Net jei anksčiau esate naudoję kitų rinkoje esančių adalimumabu užpildytų švirkštų, prieš susileisdami vaistą atidžiai perskaitykite instrukcijas, kol suprasite, kaip tinkamai naudoti šį prietaisą.

#### **Turite klausimų apie Hukyndra užpildyto švirkšto naudojimą?**

Jei turite klausimų, susisiekit su savo gydytoju.

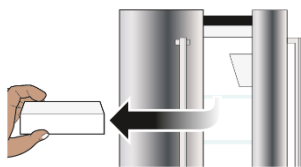
#### **Pasiruošimas Hukyndra užpildyto švirkšto injekcijai**

**1 ŽINGSNIS.** Išimkite švirkštą iš šaldytuvo ir palikite sušilti 20 °C – 25 °C temperatūroje 15–30 minučių.

1.1 Išimkite Hukyndra iš šaldytuvo (žr. A pav.).

1.2 Palikite Hukyndra 20 °C – 25 °C temperatūroje 15–30 minučių iki injekcijos (žr. B pav.).

- **Nenuimkite** pilko adatos dangtelio, kol Hukyndra nesusils iki 20 °C – 25 °C temperatūros.
- **Nešildykite** Hukyndra jokiais kitais būdais. Pavyzdžiui, **nešildykite** mikrobangų krosnelėje ar karštame vandenyje.
- **Nenaudokite** užpildyto švirkšto, jei skystis buvo užšaldytas (net jei jis buvo atšildytas).



A pav.



B pav.

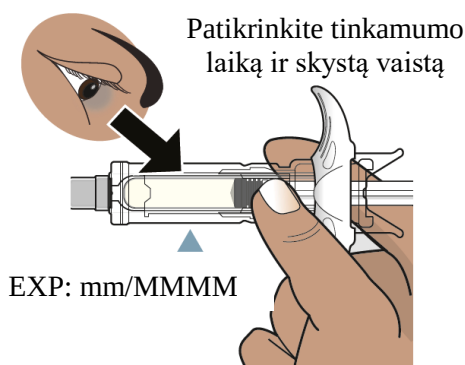
## 2 ŽINGSNIS. Patikrinkite tinkamumo laiką ir skystą vaistą.

2.1 Patikrinkite tinkamumo laiką užpildyto švirkšto etiketėje (žr. C pav.).

- **Nenaudokite** užpildyto švirkšto, jei tinkamumo laikas (EXP) pasibaigęs.

2.2 Patikrinkite, ar skystas vaistas švirkšte yra skaidrus ir bespalvis (C pav.).

- **Nenaudokite** švirkšto ir susisiekite su savo gydytoju ar vaistininku, jeigu skystis drumstas, pakeitęs spalvą ar jame yra darinių ar dalelių.



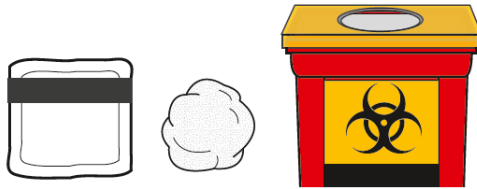
C pav.

## 3 ŽINGSNIS. Pasiruoškite priemones ir nusiplaukite rankas.

3.1. Ant švaraus, lygaus paviršiaus pasidėkite (žr. D pav.):

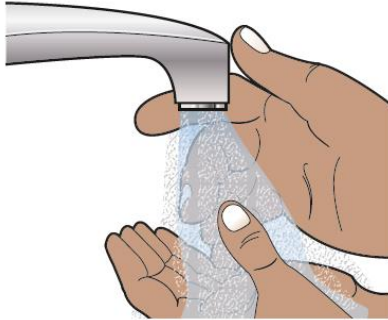
- 1 vienartinį užpildytą švirkštą ir alkoholiu suvilgytą tamponą.
- 1 gumulėlį vatos ar tvarščio (pakuotėje nėra).
- Nepraduriamą aštrių atliekų talpyklę (pakuotėje nėra). Žr. 9 žingsnį.

Alkoholiu  
suvilgytas  
tamponas



D pav.

3.2 Nusiplaukite ir nusisausinkite rankas (žr. E pav.).



E pav.

#### **Hukyndra užpildyto švirkšto injekcija**

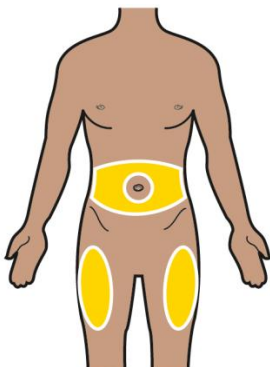
**4 ŽINGSNIS. Pasirinkite ir nuvalykite injekcijos vietą.**

4.1 Pasirinkite vietą injekcijai (žr. F pav.):

- priekinėje šlaunies dalyje, arba
- ant pilvo, bent 5 cm atstumu nuo bambos;
- kitoje vietoje nei paskutinė injekcijos vieta (bent 3 cm atstumu nuo paskutinės injekcijos vietos).

4.2 Alkoholiu suvilgytu tamponu, sukamaisiais judesiais nuvalykite injekcijos vietą (žr. G pav.).

- Neleiskite per drabužius.
- Neleiskite į skausmingą, pamėlusią, raudoną, sukiėtėjusią, surandėjusią, su strijomis odą ar vietas, kur yra psoriazinių plokštelių.



F pav.



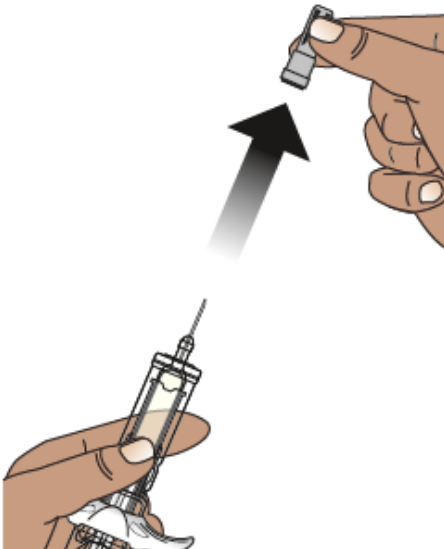
G pav.

## 5 ŽINGSNIS. Nuimkite adatos dangtelį.

5.1 Vienoje rankoje laikykite užpildytą švirkštą (žr. H pav.).

5.2 Kita ranka atsargiai nuimkite adatos dangtelį, traukdami jį tiesiai (žr. H pav.).

- Adatos dangtelį išmeskite.
- Atgal dangtelio nedėkite.
- Nelieskite adatos pirštais ir nepalieskite nieko su adata.
- Laikykite užpildytą švirkštą adata į viršų. Galite matyti orą, esantį užpildytame švirkšte. Lėtai spauskite stūmoklį, kad pro adatą išeitų oras.
- Normalu ant adatos galiuko pamatyti lašą skysčio.



H pav.

## 6 ŽINGSNIS. Paimkite švirkštą ir suimkite odą.

6.1 Užpildyto švirkšto cilindrą laikykite viena ranka, tarp nykščio ir rodomojo piršto, kaip laikytumėte pieštuką (žr. I pav.). Netraukite stūmoklio atgal.

6.2 Kita ranka švelniai suimkite nuvalytą odą injekcijos vietoje (ant pilvo ar šlaunies), kad susidarytų kauburys (žr. J pav.) ir tvirtai laikykite.





I pav.



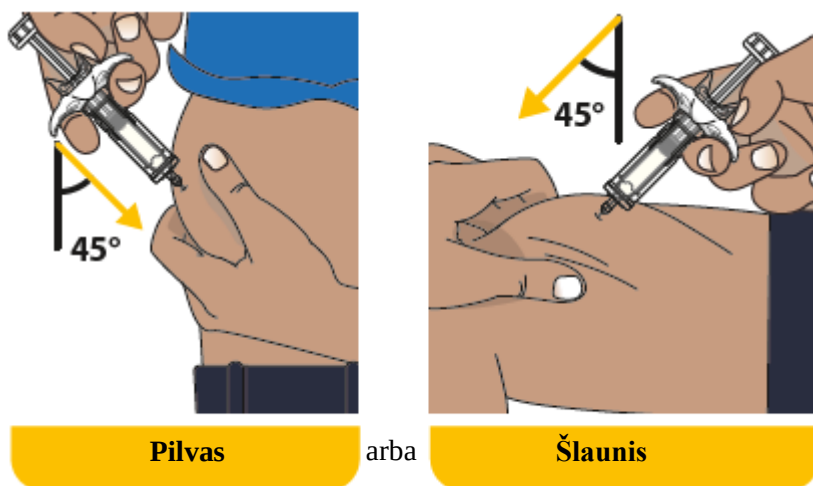
J pav.

## 7 ŽINGSNIS. Suleiskite vaistą.

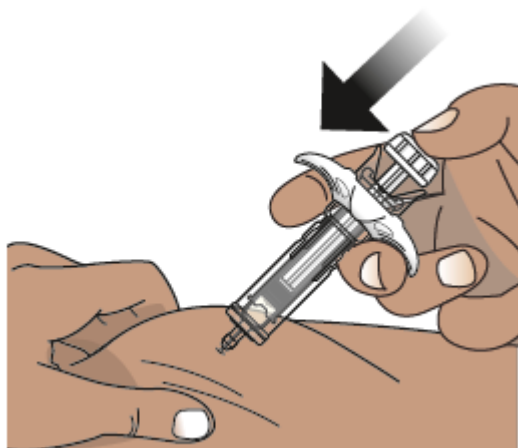
7.1 Vienu greitu, trumpu judesiu įdurkite adatą į odą maždaug 45 laipsnių kampu (žr. K pav.).

- Kai įdūrėte adatą, paleiskite laikomą odą.

7.2 Lėtai spauskite stūmoklį, kol bus suleistas visas skystis ir užpildytas švirkštas bus tuščias (žr. L pav.).



K pav.



L pav.

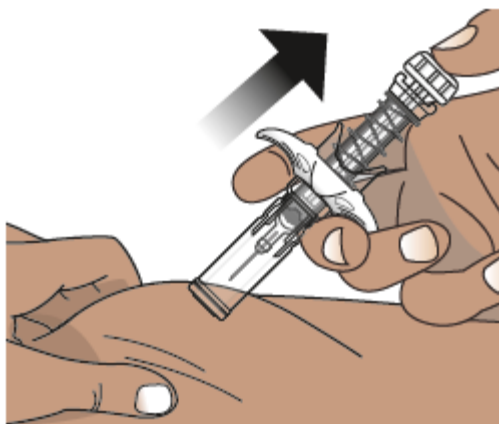
## 8 ŽINGSNIS. Leiskite užpildytam švirkštui ištraukti adatą iš odos.

8.1 Lėtai nuimkite pirštą nuo stūmoklio. Stūmoklis pakils aukštyn kartu su Jūsų pirštu ir ištrauks adatą iš injekcijos vietos į adatos apsaugą (žr. M pav.).

- Adata nebus ištraukta, jei nesuleistas visas skystis. Susisiekite su savo gydytoju, vaistininku ar slaugytoju, jei manote, kad nesuleidote visos dozės.
- Ištraukus adatą, normalu aplink stūmoklį matyti spyruoklę.

8.2 Atlikus injekciją, ant injekcijos vietos uždėkite gumulėlį vatos ar tvarščio.

- **Netrinkite.**
- Normalu, kad injekcijos vieta šiek tiek pakraujuoja.



M pav.

## Hukynda užpildyto švirkšto išmetimas

### 9 ŽINGSNIS. Panaudotą švirkštą išmeskite į aštrioms atliekoms skirtą talpyklę.

9.1 Panaudotas adatas, švirkštus ir aštrias atliekas iš karto išmeskite į aštrių atliekų talpyklę (žr. N pav.).

- **Negalima** palaidų adatų ir švirkštų mesti į buitinių atliekų konteinerį.

9.2 Adatos dangtelį, alkoholiu suvilgytą tamponą, vatos gumulėlį ar tvarstį ir pakuotę galima išmesti su buitinėmis atliekomis.



N pav.

#### **Papildoma informacija apie atliekų šalinimą.**

- Jei neturite aštrių atliekų talpyklės, galite naudoti buitinę šiukšlių dėžę, kuri:
  - pagaminta iš tvirto plastiko;
  - gali būti uždaryta tvirtu, nepraduriamu dangčiu, apsaugančiu nuo aštrių atliekų iškritimo;
  - naudojant yra vertikali ir stabili;
  - sandari;
  - tinkamai pažymėta etikete, įspėjancia apie talpyklėje esančias pavojingas atliekas.

Kai Jūsų aštrių atliekų talpyklė yra beveik pilna, vadovaukitės vietiniais nurodymais dėl tinkamo aštrių atliekų talpyklės ištuštinimo.

**Neišmeskite** panaudotos aštrių atliekų talpyklės kartu su buitinėmis atliekomis. **Neperdirbkite** panaudotos aštrių atliekų talpyklės.

Jei turite klausimų, susisiekite su savo gydytoju.

## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

### Hukyndra 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte adalimumabas (*adalimumabum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**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 ir gydantis Hukyndra. Šią **Paciento Priminimo Kortelę turėkite su savimi gydymo metu ir 4 mėnesius nuo paskutinės Hukyndra injekcijos.**
- 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 Hukyndra ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Hukyndra
3. Kaip vartoti Hukyndra
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Hukyndra
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Naudojimo instrukcijos

#### 1. Kas yra Hukyndra ir kam jis vartojamas

Hukyndra veiklioji medžiaga yra adalimumabas.

Hukyndra vartojamas gydant

- Reumatoidinį artritą
- Jaunatvinį idiopatinį poliartritą
- Su entezitu susijusį artritą
- Ankilozuojantį spondilitą
- Ašinį spondiloartritą be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių
- Psoriazinį artritą
- Plokštelinę psoriazę
- Supūliavusį hidradenitą
- Krono ligą
- Opinį kolitą
- Neinfekcinį uveitą

Hukyndra veiklioji medžiaga yra adalimumabas, žmogaus monokloninis antikūnas. Monokloniniai antikūnai – tai baltymai, kurie rišasi su specifinėmis medžiagomis.

Adalimumabo taikiny – baltymas, vadinamas naviko nekrozės faktoriumi (TNF $\alpha$ ), kuris yra imuninės (apsaugos) sistemos dalis ir jo padaugėja, kai sergama pirmiau išvardytomis uždegiminėmis ligomis. Prisijungdamas prie TNF $\alpha$  Hukyndra mažina uždegiminį šių ligų procesą.

### Reumatoidinis artritas

Reumatoidinis artritas – tai uždegiminė sąnarių liga.

Hukyndra vartojamas suaugusiųjų vidutinio sunkumo ir sunkiam reumatoidiniam artritui gydyti. Pirmiausia Jums gali paskirti kitą ligą modifikuojantį vaistą, pvz., metotreksatą. Jeigu šių vaistų poveikis yra nepakankamas, Jums paskirs Hukyndra.

Hukyndra taip pat gali būti vartojamas gydant sunkios formos aktyvų ir progresuojantį reumatoidinį artritą, kuris iki tol nebuvo gydomas metotreksatu.

Hukyndra gali sulėtinti ligos sukeltą sąnarių pakenkimą ir padėti jiems laisviau judėti.

Jūsų gydytojas nuspręs, ar Hukyndra vartoti su metotreksatu, ar vieną.

### Jaunatvinis idiopatinis poliartritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas yra uždegiminė sąnarių liga.

Hukyndra vartojamas pacientų nuo 2 metų amžiaus jaunatviniam idiopatiniam poliartritui gydyti. Pirmiausia Jums galėjo būti skiriama kitų ligos eigą keičiančių vaistų, tokių kaip metotreksatas. Jei nebuvo tinkamo atsako į šiuos vaistus, Jums bus paskirtas Hukyndra.

Jūsų gydytojas nuspręs, ar Hukyndra reikia vartoti su metotreksatu, ar vieną.

### Su entezitu susijęs artritas

Su entezitu susijęs artritas yra uždegiminė sąnarių ir vietų, kur sausgyslės tvirtinasi prie kaulo, liga.

Hukyndra vartojamas su entezitu susijusiam artritui gydyti pacientams nuo 6 metų amžiaus. Jums galėjo būti skiriama kitų ligos eigą keičiančių vaistų, tokių kaip metotreksatas. Jei nebuvo tinkamo atsako į šiuos vaistus, Jums bus paskirtas Hukyndra.

### Ankilozuojantis spondilitas ir ašinis spondiloartritas be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių

Ankilozuojantis spondilitas ir ašinis spondiloartritas be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių – tai stuburo uždegiminės ligos.

Hukyndra vartojamas sunkaus ankilozuojančio spondilito ir ašinio spondiloartrito be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių suaugusiųjų gydymui. Jums pirmiausia gali paskirti kitų vaistų. Jeigu gydant šiais vaistais nebus gautas pakankamas atsakas, Jums paskirs Hukyndra.

### Psoriazinis artritas

Psoriazinis artritas yra uždegiminė sąnarių liga, paprastai susijusi su psoriaze.

Hukyndra vartojamas suaugusiųjų psoriaziniam artritui gydyti. Hukyndra gali sulėtinti ligos sukeltą sąnarių pažeidimą ir padėti jiems lengviau judėti. Jums pirmiausia paskirs kitų vaistų. Jeigu gydant šiais vaistais nebus gautas pakankamas atsakas, Jums paskirs Hukyndra.

### Plokštelinė psoriazė

Plokštelinė psoriazė yra 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.

Hukyndra vartojamas gydyti:

- suaugusiųjų vidutinio sunkumo ir sunkią lėtinę plokštelinę psoriazę;
- sunkią lėtinę plokštelinę psoriazę vaikams ir paaugliams nuo 4 iki 17 metų amžiaus, kuriems vietinis gydymas ir fototerapija buvo neveiksmingi ar kuriems šie gydymo metodai netinka.

#### Supūliavęs hidradenitas

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.

Hukyndra vartojamas gydyti

- vidutinio sunkumo ir sunkiam supūliavusiam hidradenitui suaugusiesiems;
- vidutinio sunkumo ir sunkiam supūliavusiam hidradenitui 12–17 metų amžiaus paaugliams.

Hukyndra gali sumažinti dėl ligos atsiradusių mazgelių ir abscesų skaičių, o taip pat dažnai su liga susijusį skausmą. Jums pirmiausia gali paskirti kitų vaistų. Jeigu gydant šiais vaistais nebus gautas pakankamas atsakas, Jums paskirs Hukyndra.

#### Krono liga

Krono liga yra uždegiminė virškinimo trakto liga.

Hukyndra vartojamas gydyti:

- vidutinio sunkumo ir sunkią Krono ligą suaugusiems pacientams;
- vidutinio sunkumo ir sunkią Krono ligą vaikams ir paaugliams nuo 6 iki 17 metų amžiaus.

Pirmiausia Jus gydys kitais vaistais. Jei tie vaistai nesukels pakankamo atsako, Jums paskirs Hukyndra.

#### Opinis kolitas

Opinis kolitas yra uždegiminė storosios žarnos liga.

Hukyndra vartojamas gydyti:

- vidutinio sunkumo ir sunkiam suaugusiųjų opiniam kolitui;
- vaikams ir paaugliams nuo 6 iki 17 metų, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkiu opiniu kolitu.

Jums pirmiausia bus skiriami kiti vaistai. Jeigu nebus pakankamo atsako į paskirtus vaistus, Jums bus skiriamas Hukyndra.

#### Neinfekcinis uveitas

Neinfekcinis uveitas yra uždegiminė liga, paveikianti tam tikras akies dalis.

Hukyndra skiriamas:

- suaugusiems pacientams, sergantiems neinfekciniu uveitu su uždegimu, paveikiančiu užpakalinę akies dalį, gydyti;
- vyresniems kaip 2 metų amžiaus vaikams, sergantiems lėtiniu neinfekciniu uveitu, paveikiančiu priekinę akies dalį, gydyti.

Šis uždegimas gali sukelti regėjimo pablogėjimą ir (arba) drumsčių (juodų taškelį ar plonų judančių regėjimo lauke linijų) atsiradimą. Hukyndra veikia mažindamas šį uždegimą.

Jums pirmiausia bus skiriami kiti vaistai. Jeigu nebus pakankamo atsako į paskirtus vaistus, Jums bus skiriamas Hukyndra.

## 2. Kas žinotina prieš vartojant Hukyndra

### Hukyndra vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija adalimumabui ar bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jums yra aktyvi tuberkuliozė ar kita sunki infekcija (žr. „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“). Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu yra infekcijos simptomų, pavyzdžiui, karščiavimas, žaizdos, nuovargis, dantų problemos;
- jeigu yra vidutinis 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 Hukyndra.

#### Alerginės reakcijos

- Jeigu pasireiškia alerginės reakcijos, kurių simptomai yra, tokie kaip spaudimas krūtinėje, švokštimas, svaigimas, tinimas ar išbėrimas – daugiau Hukyndra neleiskite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes retais atvejais šios reakcijos gali būti pavojingos gyvybei.

#### Infekcijos

- Jeigu yra infekcija, taip pat ilgalaikė ar infekcija kurioje nors vienoje kūno vietoje (pavyzdžiui, kojos opa) – prieš pradėdami vartoti Hukyndra, pasitarkite su gydytoju. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.
- Vartodami Hukyndra, galite daug greičiau įgyti infekciją. Ši rizika gali padidėti, jeigu sergate plaučių ligomis. Tai gali būti sunkios infekcijos, tokios kaip:
  - tuberkuliozė;
  - virusinės, grybelinės, parazitinės ar bakterinės kilmės infekcijos;
  - sunki infekcija kraujyje (sepsis).Retais atvejais šios infekcijos gali būti pavojingos gyvybei. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu atsirado tokių simptomų, kaip karščiavimas, žaizdos, nuovargis ar dantų problemos. Gydytojas gali liepti laikinai nutraukti Hukyndra vartojimą.
- Pasakykite gydytojui, jei gyvenate ar keliaujate į regionus, kur grybelinės infekcijos (pavyzdžiui, histoplazmozė, kokcidiodiomikozė ar blastomikozė) yra labai dažnos.
- Pasakykite gydytojui, jeigu Jums buvo pasikartojanti infekcija ar kitos būklės, didinančios infekcijų riziką.
- Jeigu esate vyresnis kaip 65 metų amžiaus, vartodamas Hukyndra, galite būti imlesnis infekcijoms. Kol esate gydomas Hukyndra, Jūs ir Jūsų gydytojas turėtumėte kreipti ypatingą dėmesį į infekcijos požymius. Jeigu Jums atsirado infekcijų požymių, tokių kaip karščiavimas, žaizdos, nuovargio jausmas ar dantų problemos, svarbu apie tai pasakyti gydytojui.

#### Tuberkuliozė

- Labai svarbu pasakyti gydytojui, jeigu kada nors esate sirgęs tuberkulioze ar artimai bendravote su sergančiuoju tuberkulioze. Jei sergate aktyvia tuberkulioze, Hukyndra nevartokite.
  - Kai kurie adalimumabo vartojantys pacientai sirgo tuberkulioze, todėl gydytojas, prieš paskirdamas Hukyndra, Jus ištirs dėl tuberkuliozės požymių ir simptomų. Tai apims išsamų medicininį įvertinimą, taip pat ir Jūsų medicininę anamnezę, įskaitant atitinkamų patikros tyrimų (pavyzdžiui, rentgenologinio krūtinės ląstos ištyrimo ir tuberkulino testo)

paskyrimą. Apie šių tyrimų atlikimą ir rezultatus turi būti pažymėta **Paciento Priminimo Kortelėje**.

- Tuberkuliozė gali išsivystyti gydymo metu, net jei Jūs gavote prevencinį gydymą dėl tuberkuliozės.
- Jeigu gydantis arba po gydymo atsiranda tuberkuliozės simptomų (pavyzdžiui, nepraeinantis kosulys, mažėjantis kūno svoris, energijos stygius, nedidelis karščiavimas) ar pasireiškia bet kokia kita infekcija, nedelsdami pasakykite gydytojui.

### Hepatitis B

- Pasakykite gydytojui, jei esate hepatito B viruso (HBV) nešiotojas, jei sergate aktyvia HBV forma ar jeigu manote, kad Jums yra rizika užsikrėsti HBV.
  - Gydytojas turi Jus patikrinti dėl HBV. Žmonėms, kurie yra HBV nešiotojai, adalimumabo vartojimas gali iššaukti pakartotinį HBV suaktyvėjimą.
  - Kai kuriais retai pasitaikančiais atvejais, ypač tuomet, kai vartojate kitus vaistus, slopinančius imuninę sistemą, HBV pakartotinis suaktyvėjimas gali būti pavojingas gyvybei.

### Operacijos ar dantų procedūros

- Jeigu planuojate operuotis ar gydytis dantis, pasakykite savo gydytojui, kad Jūs vartojate Hukyndra. Gydytojas gali rekomenduoti laikinai nutraukti Hukyndra vartojimą.

### Demielinizuojančios ligos

- Jeigu sergate ar Jums išsivysto demielinizuojanti liga (liga, pažeidžianti nervus izoliuojantį sluoksnį, pavyzdžiui, išsėtinė sklerozė), gydytojas nuspręs, ar Jums skirti Hukyndra ir ar tęsti gydymą Hukyndra. Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei Jums pasireiškia tokie simptomai, kaip regėjimo pokyčiai, rankų ar kojų silpnumas ar sustingimas, ar dilgčiojimas bet kurioje kūno vietoje.

### Skiepijimas

- Vartojant Hukyndra, negalima skiepytis tam tikromis vakcinomis, kurios gali sukelti infekcijas.
  - Prieš skiepydamiesi bet kuria vakcina, pasitarkite su gydytoju.
  - Jei yra galimybė, prieš pradedant gydytis Hukyndra vaikus rekomenduojama paskiepyti visais jiems pagal amžių priklausančiais skiepais.
  - Jei Jūs vartojote Hukyndra nėštumo metu, Jūsų kūdikiui bus didesnis infekcijos pavojus maždaug penkis mėnesius nuo paskutinės Hukyndra dozės, kurią gavote nėštumo metu. Svarbu, kad pasakytumėte savo kūdikio gydytojams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad Jūs vartojote Hukyndra nėštumo metu, kad jie galėtų nuspręsti, kada skiepyti Jūsų kūdikį.

### Širdies nepakankamumas

- Jeigu Jums yra nesunkus širdies nepakankamumas ir esate gydomas Hukyndra, 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 pėdos), nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Jūsų gydytojas nuspręs, ar Jums galima vartoti Hukyndra.

### Karščiavimas, kraujosruvos, kraujavimas ir išblyškimas

- Kai kuriems pacientams organizme gaminasi nepakankamai kraujo ląstelių, kurios padeda kovoti su infekcijomis arba padeda stabdyti kraujavimą. Gali būti, kad gydytojas nutars nutraukti gydymą. Jei Jums atsirado karščiavimas, kuris lengvai nepraeina, lengvai atsiranda



mėlynių ar jei per greitai prasideda kraujavimas, ar jeigu atrodote labai išblyškę, nedelsiant susisieki su gydytoju.

### Vėžys

- Labai retais atvejais yra buvę tam tikrų vėžio rūšių vaikams ir suaugusiems pacientams, vartojantiems adalimumabo ar kitus TNF blokuojančius vaistus.
  - Žmonėms, sergantiems sunkesne reumatoidinio artrito forma ilgesnį laiką, gali būti didesnė už vidutinę riziką susirgti limfoma (vėžys, pažeidžiantis limfinę sistemą) ir leukemija (vėžys, pažeidžiantis kraują ir kaulų čiulpus).
  - Jeigu esate gydomas Hukyndra, gali padidėti riziką susirgti limfoma, leukemija ar kitu vėžiu. Retais atvejais, adalimumabą vartojantiems pacientams buvo stebėtas nedažnas ir sunkus limfomos tipas. Kai kurie iš šių pacientų taip pat buvo gydomi azatioprinu ar 6-merkaptopurinu.
  - Pasakykite savo gydytojui, jei kartu su Hukyndra vartojate azatiopriną ar 6-merkaptopuriną.
  - Buvo stebimi nemelanominio odos vėžio atvejai pacientams, vartojusiems adalimumabo.
  - Jei gydymo metu arba po gydymo atsirastų naujų odos pažeidimų arba jei esami pažeidimai 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 TNF blokuojančiu vaistu. Jei sergate LOPL arba jei daug rūkote, turėtumėte paklausti gydytojo, ar gydymas TNF blokuojančiais vaistais Jums tinka.

### Autoimuninė liga

- Retais atvejais gydymas Hukyndra gali sukelti į vilkligę panašų sindromą. Susisieki su savo gydytoju, jei pasireikštų nepraeinantis nepaaiškinamas išbėrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas ar nuovargis.

### **Vaikams ir paaugliams**

- Vakcinacija: prieš pradėdant vartoti Hukyndra vaikai, jeigu tai yra įmanoma, turi būti paskiepyti visomis reikiamomis vakcinomis.

### **Kiti vaistai ir Hukyndra**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Dėl padidėjusios sunkios infekcijos rizikos Hukyndra negalima vartoti su vaistais, kuriuose yra šių veikliųjų medžiagų:

- anakinros,
- abatacepto.

Hukyndra galima vartoti kartu su:

- metotreksatu;
- tam tikrais ligą modifikuojančiais antireumatiniais vaistais (pavyzdžiui, sulfasalazinu, hidroksichlorokvinu, leflunomidu ir injekciniais aukso preparatais);
- steroidiniais vaistais arba skausmą malšinančiais vaistais, įskaitant nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU).

Jei kiltų klausimų, kreipkitės į gydytoją.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

- Vartodama Hukyndra 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 Hukyndra 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.
- Hukyndra galima vartoti žindymo laikotarpiu.
- Jeigu vartojote Hukyndra 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 Hukyndra. Daugiau informacijos apie vakcinas žiūrėkite skyriuje „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“.

### Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Hukyndra gali nežymiai paveikti gebėjimą vairuoti, važiuoti dviračiu ar valdyti mechanizmus. Jausmas, kad sukasi kambarys, ir regos sutrikimai gali atsirasti pavartojus Hukyndra.

### Hukyndra sudėtyje yra natrio ir polisorbato 80

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

Kiekviename šio vaisto ml yra 1 mg polisorbato 80. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

## 3. Kaip vartoti Hukyndra

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojamos Hukyndra dozės kiekvienai patvirtintai indikacijai pateiktos toliau lentelėje. Jei Jums reikia kitokios dozės, gydytojas gali skirti kitokio stiprumo Hukyndra.

| <b>Reumatoidinis artritas, psoriazinis artritas, ankilozuojantis spondilitas ar ašinis spondiloartritas be radiografinių ankilozuojančio spondilito požymių</b> |                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Amžius ar kūno masė</b>                                                                                                                                      | <b>Kiek ir kaip dažnai vartoti?</b> | <b>Pastabos</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Suaugusieji                                                                                                                                                     | 40 mg kas antrą savaitę             | <p>Esant reumatoidiniam artritui ir vartojant Hukyndra toliau tęsiamas gydymas metotreksatu. Jei Jūsų gydytojas nuspręs, kad metotreksatas netinka, Hukyndra gali būti vartojamas vienas.</p> <p>Jei sergate reumatoidiniu artritu ir gydymo Hukyndra metu nevartojate metotreksato, Jūsų gydytojas gali nuspręsti, kad turite vartoti po 40 mg Hukyndra kiekvieną savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.</p> |

| <b>Jaunatvinis idiopatinis poliartritis</b>                                         |                                     |                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------|
| <b>Amžius ar kūno masė</b>                                                          | <b>Kiek ir kaip dažnai vartoti?</b> | <b>Pastabos</b> |
| Vaikai nuo 2 metų amžiaus, paaugliai ir suaugusieji, sveriantys 30 kg ir daugiau    | 40 mg kas antrą savaitę             | Nėra            |
| Vaikai nuo 2 metų amžiaus ir paaugliai, sveriantys nuo 10 kg, bet mažiau kaip 30 kg | 20 mg kas antrą savaitę             | Nėra            |

| <b>Su entezitu susijęs artritis</b>                                                          |                                     |                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------|
| <b>Amžius ar kūno masė</b>                                                                   | <b>Kiek ir kaip dažnai vartoti?</b> | <b>Pastabos</b> |
| Vyresni kaip 6 metų amžiaus vaikai, paaugliai ir suaugusieji, sveriantys 30 kg ir daugiau    | 40 mg kas antrą savaitę             | Nėra            |
| Vyresni kaip 6 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys nuo 15 kg, bet mažiau kaip 30 kg | 20 mg kas antrą savaitę             | Nėra            |

| <b>Plokštelinė psoriazė</b>                                                        |                                                                                                                                                                |                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Amžius ar kūno masė</b>                                                         | <b>Kiek ir kaip dažnai vartoti?</b>                                                                                                                            | <b>Pastabos</b>                                                                                                             |
| Suaugusieji                                                                        | Pradinė dozė yra 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą), vėliau skiriant po 40 mg kas antrą savaitę, pradedant praėjus savaitei laiko nuo pradinės dozės. | Jeigu Jūsų atsakas į gydymą nepakankamas, gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg per savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę. |
| 4–17 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys 30 kg arba daugiau               | Pradinė dozė yra 40 mg, vėliau po savaitės skiriant 40 mg.<br><br>Po to įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.                                            | Nėra                                                                                                                        |
| 4–17 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys nuo 15 kg, bet mažiau kaip 30 kg | Pradinė dozė yra 20 mg, vėliau po savaitės skiriant 20 mg.<br><br>Po to įprastinė dozė yra 20 mg kas antrą savaitę.                                            | Nėra                                                                                                                        |

| <b>Supūliavęs hidradenitas</b>                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                            |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <b>Amžius ar kūno masė</b>                                | <b>Kiek ir kaip dažnai vartoti?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>Pastabos</b>                                                            |
| Suaugusieji                                               | Pradinė dozė yra 160 mg (vartojama kaip keturios 40 mg injekcijos per parą arba kaip dvi 40 mg injekcijos per parą dvi paras iš eilės) po dviejų savaitių skiriant 80 mg dozę (vartojama kaip dvi 40 mg injekcijos per parą). Po kitų dviejų savaitių gydymas tęsiamas vartojant po 40 mg dozę kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę, kaip paskirta gydytojo. | Rekomenduojama kasdien ant pažeistų vietų vartoti antiseptinį pavidlą.     |
| 12–17 metų amžiaus paaugliai, sveriantys 30 kg ir daugiau | Pradinė 80 mg dozė (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą), po to po 40 mg kas antrą savaitę                                                                                                                                                                                                                                                                       | Jeigu Jūsų atsakas į gydymą Hukyndra 40 mg kas antrą savaitę nepakankamas, |

|  |                                    |                                                                                                                                                                |
|--|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | pradedant praėjus vienai savaitei. | gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kiekvieną savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę. Rekomenduojama kasdien ant pažeistų vietų vartoti antiseptinį pavilgą. |
|--|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| <b>Krono liga</b>                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Amžius ar kūno masė</b>                                                                | <b>Kiek ir kaip dažnai vartoti?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>Pastabos</b>                                                                        |
| Vyresni kaip 6 metų amžiaus vaikai, paaugliai ir suaugusieji, sveriantys 40 kg ir daugiau | <p>Pradinė dozė yra 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą), po dviejų savaitių skiriant 40 mg.</p> <p>Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, gydytojas gali paskirti pradinę 160 mg dozę (keturios 40 mg injekcijos per parą, arba dvi 40 mg injekcijos per parą dvi paras iš eilės), po dviejų savaitių skiriant 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per parą).</p> <p>Vėliau įprastinė dozė yra po 40 mg kas antrą savaitę.</p> | Jūsų gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę. |
| 6–17 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys mažiau kaip 40 kg                       | <p>Pradinė dozė yra 40 mg, po dviejų savaitių skiriant 20 mg.</p> <p>Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, gydytojas gali paskirti pradinę 80 mg dozę (dvi 40 mg injekcijos per parą), po dviejų savaitių skiriant 40 mg.</p> <p>Vėliau įprastinė dozė yra po 20 mg kas antrą savaitę.</p>                                                                                                                                    | Jūsų gydytojas gali padidinti dozės skyrimo dažnį iki 20 mg kas savaitę.               |

| <b>Opinis kolitas</b>                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Amžius ar kūno masė</b>                                           | <b>Kiek ir kaip dažnai vartoti?</b>                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Pastabos</b>                                                                        |
| Suaugusieji                                                          | <p>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 savaitių.</p> <p>Vėliau įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.</p> | Jūsų gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę. |
| 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 savaitių skiriama 40 mg (viena 40 mg injekcija).                                                                                                                                             | Turite vartoti adalimumabo savo įprastą dozę, netgi kai sueina 18 metų.                |

|                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
|                                                                       | Vėliau įprasta dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.                                                                                                                                                                                                           |                                                                         |
| Vaikai ir paaugliai nuo 6 metų amžiaus, sveriantys 40 kg arba daugiau | Pradinė dozė yra 160 mg (keturios 40 mg injekcijos per vieną parą arba dvi 40 mg injekcijos per parą dvi paras iš eilės), po dviejų savaitių skiriama 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą).<br><br>Vėliau įprasta dozė yra 80 mg kas antrą savaitę. | Turite vartoti adalimumabo savo įprastą dozę, netgi kai sueina 18 metų. |

| <b>Neinfekcinis uveitas</b>                                                   |                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Amžius ar kūno masė</b>                                                    | <b>Kiek ir kaip dažnai vartoti?</b>                                                                                                                         | <b>Pastabos</b>                                                                                                                                                                                                 |
| Suaugusieji                                                                   | Pradinė dozė yra 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą), vėliau skiriant 40 mg kas antrą savaitę, pradedant praėjus vienai savaitei po pradinės dozės. | Vartojant Hukyndra galima toliau tęsti kortikosteroidų ar kitų imuninę sistemą veikiančių vaistų vartojimą. Hukyndra taip pat galima vartoti vieną.                                                             |
| Vyresni kaip 2 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys mažiau kaip 30 kg | 20 mg kas antrą savaitę                                                                                                                                     | Jūsų gydytojas gali skirti 40 mg pradinę dozę, kuri gali būti vartojama likus savaitei iki įprastinės 20 mg dozės kas antrą savaitę vartojimo pradžios. Hukyndra rekomenduojamas vartoti kartu su metotreksatu. |
| Vyresni kaip 2 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys bent 30 kg        | 40 mg kas antrą savaitę                                                                                                                                     | Jūsų gydytojas gali skirti 80 mg pradinę dozę, kuri gali būti vartojama likus savaitei iki įprastinės 40 mg dozės kas antrą savaitę vartojimo pradžios. Hukyndra rekomenduojamas vartoti kartu su metotreksatu. |

### **Vartojimo metodas ir būdas**

Hukyndra vartojamas leidžiant po oda (poodinė injekcija).

**Išsamūs nurodymai, kaip suleisti Hukyndra, pateikiami 7 skyriuje „Naudojimo instrukcijos“.**

### **Ką daryti pavartojus per didelę Hukyndra dozę?**

Jei atsitiktinai Hukyndra susileidote dažniau, negu Jums nurodė gydytojas ar vaistininkas, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar vaistininką ir pasakykite, kad pavartojote per daug vaisto. Visada su savimi pasiimkite vaisto išorinę dėžutę, net jei ji tuščia.

### **Pamiršus pavartoti Hukyndra**

Jei pamiršote susileisti vaistą, kitą Hukyndra dozę susileiskite iš karto prisiminę. Kitą dozę susileiskite tą dieną, kuri nustatyta pagal pradinį dozavimo režimą, neatsižvelgdami į tai, kad buvote pamiršę dozę.

### **Nustojus vartoti Hukyndra**

Jeigu nusprendėte nutraukti Hukyndra vartojimą, aptarkite tai su savo gydytoju. Nustojus vartoti Hukyndra 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 po paskutiniosios Hukyndra injekcijos.

##### **Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote**

- sunkų išbėrimą, dilgėlinę ar kitus alerginės reakcijos požymius;
- patinusį veidą, plaštakas, pėdas;
- pasunkėjusį kvėpavimą, rijimą;
- dusulį, pasireiškiantį fizinio aktyvumo metu arba gulantis, arba tinstant pėdoms.

##### **Kuo greičiau pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote kurį nors iš toliau išvardytų požymių**

- infekcijos požymių, pvz., karščiavimą, negalavimą, žaizdas, dantų problemas, deginimą šlapinantis;
- silpnumo ar nuovargio pojūtį;
- kosulį;
- dilgčiojimą;
- tirpimą;
- dvejinimąsi akyse;
- rankų ar kojų silpnumą
- guzelį ar atvirą žaizdą, kuri neužgyja;
- požymių ir simptomų, leidžiančių manyti apie kraujo ligas: užsitęsusi karščiavimą, mėlynių atsiradimą, kraujavimą, blyškumą.

Pirmiau išvardyti požymiai gali būti toliau išvardytų šalutinių poveikių, pastebėtų vartojant adalimumabą, ženklais.

##### **Labai dažni** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- injekcijos vietos reakcijos (įskaitant skausmą, tinimą, paraudimą ar niežėjimą);
- kvėpavimo takų infekcijos (įskaitant peršalimą, slogą, sinusų uždegimą, pneumoniją);
- galvos skausmas;
- pilvo skausmas;
- pykinimas ir vėmimas;
- išbėrimas;
- kaulų ir raumenų skausmas.

##### **Dažni** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- sunkios infekcijos (įskaitant kraujo užkrėtimą ir gripą);
- žarnyno infekcijos (įskaitant gastroenteritą);
- odos infekcijos (įskaitant celiulitą ir juostinę pūslelinę);
- ausų infekcijos;
- burnos ertmės infekcijos (įskaitant dantų infekcijas ir burnos opas);
- lytinių takų infekcijos;
- šlapimo takų infekcijos;
- grybelinės infekcijos;
- sąnarių infekcijos;
- gerybiniai augliai;
- odos vėžys;
- alerginės reakcijos (įskaitant sezonines alergijas);
- dehidratacija;
- nuotaikos svyravimai (įskaitant depresiją);
- nerimas;

- miego sutrikimas;
- jutimų sutrikimai, tokie kaip dilgčiojimas, diegimas ar tirpimas;
- migrena;
- nervinių šaknelių užspaudimas (įskaitant nugaros apatinės dalies skausmą ir kojų skausmą);
- regėjimo sutrikimai;
- akių uždegimas;
- akių vokų uždegimas ir akių tinimas;
- *vertigo* (galvos svaigimo ar sukimosi pojūtis);
- greito širdies plakimo jutimas;
- aukštas kraujo spaudimas;
- karščio pylimas;
- hematomos (kraujo susikaupimas ne kraujagyslėje);
- kosulys;
- astma;
- dusulys;
- kraujavimas iš virškinimo trakto;
- dispepsija (nevirškinimas, pilvo pūtimas, rėmuo);
- gastroezofaginio reflukso liga;
- sausumo sindromas (įskaitant akių ir burnos sausumą);
- niežėjimas;
- niežintis išbėrimas;
- kraujosruvos;
- odos uždegimas (toks kaip egzema);
- kojų ir rankų nagų lūžinėjimas;
- padidėjęs prakaitavimas;
- plaukų slinkimas;
- naujai atsiradusi psoriazė ar psoriazės paūmėjimas;
- raumenų spazmai;
- kraujas šlapime;
- inkstų problemos;
- krūtinės skausmas
- edema (patinimas);
- karščiavimas;
- trombocitų kiekio sumažėjimas, dėl ko padidėja kraujavimo ir mėlynių rizika;
- sutrikęs gijimas.

**Nedažni** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- oportunistinės 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;
- vėžys, pažeidžiantis limfinę sistemą;
- melanoma;
- imuninės sistemos sutrikimai, kurie gali pažeisti plaučius, odą ir limfmazgius (dažniausiai pasireiškiantys kaip sarkoidozė);
- vaskulitas (kraujagyslių uždegimas);
- tremoras (drebinėjimas);
- neuropatija (nervų sutrikimas);
- 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;
- tulžies pūslės uždegimas, tulžies akmenligė;
- kepenų suriebėjimas;
- naktinis prakaitavimas;
- randai;
- nenormalus raumenų irimas;
- sisteminė raudonoji vilkligė (įskaitant odos, širdies, plaučių, sąnarių ir kitų organų sistemų uždegimą);
- miego sutrikimai;
- impotencija;
- uždegimai.

**Reti** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- leukemija (vėžys, pažeidžiantis kraują ir kaulų čiulpus);
- sunki alerginė reakcija su šoku;
- išsėtinė sklerozė;
- nervų sutrikimai (tokie kaip akies nervo uždegimas ir *Guillain-Barre* sindromas, kuris sąlygoja raumenų silpnumą, nenormalius jutimus, dilgčiojimą rankose ir viršutinėje kūno dalyje);
- širdies darbo sustojimas;
- plaučių fibrozė (plaučių audinio surandėjimas);
- žarnyno perforacija (skylė žarnoje);
- hepatitas;
- hepatito B reaktyvacija;
- autoimuninis hepatitas (savo organizmo imuninės sistemos sukeltas kepenų uždegimas);
- odos vaskulitas (odos kraujagyslių uždegimas);
- *Stevens-Johnson* sindromas (ankstyvieji simptomai yra: negalavimas, karščiavimas, galvos skausmas ir išbėrimas);
- veido edema (veido patinimas), susijęs su alergine reakcija;
- daugiaformė eritema (uždegiminis odos išbėrimas);
- į vilkligę panašus sindromas;
- angioneurozinė edema (lokalus odos patinimas);
- lichenoidinė odos reakcija (rausvai violetinis, niežintis odos išbėrimas).

**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 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 dažni** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- mažas baltųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;
- mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;
- lipidų kiekio kraujyje padidėjimas;
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas.

**Dažni** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- 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 kiekis kraujyje;
- autoantikūnai randami kraujyje;
- mažas kalio kiekis kraujyje.

**Nedažni** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- padidėjęs bilirubino kiekis (kepenų tyrimas iš kraujo).

**Reti** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- 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 Hukyndra**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės, lizdinės plokštelės arba dėžutės po „EXP“ 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), vienas Hukyndra užpildytas švirkštas gali būti laikomas 20 °C – 25 °C temperatūroje iki 30 dienų – užtikrinkite, kad jis būtų apsaugotas nuo šviesos. Kai išimtas iš šaldytuvo švirkštas laikomas 20 °C – 25 °C temperatūroje, jis **privalo būti sunaudotas per 30 dienų arba turi būti išmestas**, net ir tuo atveju, jei jis vėl buvo įdėtas į šaldytuvą.

Jūs turite užsirašyti datą, kada švirkštas pirmą kartą buvo išimtas iš šaldytuvo, bei datą, kada švirkštas turi būti išmestas.

Nevartokite šio vaisto, jei skystis drumstas, pakeitęs spalvą ar jame yra darinių ar dalelių.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Hukyndra sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra adalimumabas.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio chloridas, sacharozė, polisorbato 80, injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis (pH koregavimui), natrio hidroksidas (pH koregavimui).

### Hukyndra išvaizda ir kiekis pakuotėje

Hukyndra 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte su adatos apsauga tiekiamas kaip sterilus 40 mg adalimumabo tirpalas, ištirpintas 0,4 ml tirpalo.

Hukyndra užpildytas švirkštas yra stiklinis švirkštas, kuriame yra adalimumabo tirpalas.

Kiekvienoje pakuotėje yra 1, 2 arba 6 užpildyti švirkštai lizdinėje plokštelėje ir atitinkamai 1, 2 arba 6 alkoholiu suvilgyti tamponai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Hukyndra gali būti tiekiamas užpildytame švirkšte ir (arba) užpildytame švirkštiklyje.

### Registruotojas

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Vokietija

### Gamintojai

Ivers-Lee CSM  
Marie-Curie-Str.8  
79539 Lörrach  
Vokietija

Alvotech Hf  
Sæmundargata 15-19  
Reykjavik, 102  
Islandija

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

#### **België/Belgique/Belgien**

EG (Eurogenerics) NV  
Tél/Tel: +32 24797878

#### **Lietuva**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

#### **България**

STADA Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 29624626

#### **Luxembourg/Luxemburg**

EG (Eurogenerics) NV  
Tél/Tel: +32 24797878

#### **Česká republika**

STADA PHARMA CZ s.r.o.  
Tel: +420 257888111

#### **Magyarország**

STADA Hungary Kft  
Tel.: +36 18009747

**Danmark**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999

**Deutschland**

STADAPHARM GmbH  
Tel: +49 61016030

**Eesti**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

**Ελλάδα**

RAFARM A.E.B.E.  
Τηλ: +30 2106776550

**España**

Laboratorio STADA, S.L.  
Tel: +34 934738889

**France**

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics  
Tél: +33 146948686

**Hrvatska**

STADA d.o.o.  
Tel: +385 13764111

**Ireland**

Clonmel Healthcare Ltd.  
Tel: +353 526177777

**Ísland**

STADA Arzneimittel AG  
Sími: +49 61016030

**Italia**

EG SpA  
Tel: +39 028310371

**Κύπρος**

STADA Arzneimittel AG  
Τηλ: +30 2106664667

**Latvija**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

**Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: +356 21337008

**Nederland**

Centrafarm B.V.  
Tel.: +31 765081000

**Norge**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999

**Österreich**

STADA Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 136785850

**Polska**

STADA Pharm Sp. z.o.o.  
Tel: +48 227377920

**Portugal**

Stada, Lda.  
Tel: +351 211209870

**România**

STADA M&D SRL  
Tel: +40 213160640

**Slovenija**

Stada d.o.o.  
Tel: +386 15896710

**Slovenská republika**

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.  
Tel: +421 252621933

**Suomi/Finland**

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike  
Puh/Tel: +358 207416888

**Sverige**

STADA Nordic ApS  
Tel: +45 44859999

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

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

Išsami informacija apie šį vaistą, įskaitant vaizdo įrašą, kaip naudoti užpildytą švirkštą, pasiekama nuskaičius žemiau arba ant išorinės dėžutės nurodytą QR kodą išmaniuoju telefonu. Ta pati informacija pasiekama šiuo URL adresu: [hukyndrapatients.com](http://hukyndrapatients.com)  
Turi būti pridėtas QR kodas

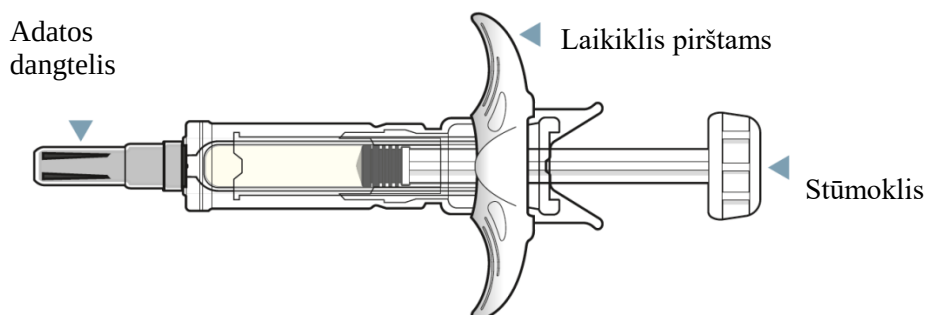
## 7. Naudojimo instrukcijos

### NAUDOJIMO INSTRUKCIJOS

**Hukyndra (adalimumabas) užpildytame švirkšte  
40 mg/0,4 ml injekcinis tirpalas, leisti po oda**

**Atidžiai perskaitykite naudojimo instrukcijas prieš naudodami Hukyndra vienkartinį užpildytą švirkštą.**

**Hukyndra užpildytas švirkštas:**



**Svarbi informacija, kurią reikia žinoti prieš naudojant Hukyndra vienkartinį užpildytą švirkštą**

#### **Svarbi informacija:**

- Tik leisti po oda
- **Nenaudokite** švirkšto ir susisiekite su savo gydytoju ar vaistininku, jeigu:
  - skystis drumstas, pakeitęs spalvą ar jame yra darinių ar dalelių;
  - tinkamumo laikas (EXP) jau pasibaigęs;
  - skystis buvo užšaldytas (net jei prieš tai buvo atšildytas) ar paliktas tiesioginių saulės spindulių apšviestoje vietoje;
  - užpildytas švirkštas buvo numestas ar suspaustas.
- Nenuimkite adatos dangtelio iki injekcijos. Hukyndra laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Kaip laikyti Hukyndra vienkartinį užpildytą švirkštą, žr. pakuotės informacinio lapelio 5 skyriuje.

#### **Prieš injekciją:**

Gydytojas turėtų išmokyti, kaip pačiam susileisti vaistą prieš naudojant Hukyndra vienkartinį užpildytą švirkštą pirmą kartą.

#### **Adalimumabu užpildytą švirkštą jau naudojantiems:**

Net jei anksčiau esate naudoję kitų rinkoje esančių adalimumabu užpildytų švirkštų, prieš susileisdami vaistą atidžiai perskaitykite instrukcijas, kol suprasite, kaip tinkamai naudoti šį prietaisą.

#### **Turite klausimų apie Hukyndra užpildyto švirkšto naudojimą?**

Jei turite klausimų, susisiekite su savo gydytoju.

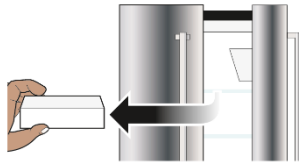
#### **Pasiruošimas Hukyndra užpildyto švirkšto injekcijai**

**1 ŽINGSNIS. Išimkite švirkštą iš šaldytuvo ir palikite sušilti 20 °C–25 °C temperatūroje 15–30 minučių.**

1.1 Išimkite Hukyndra iš šaldytuvo (žr. A pav.).

1.2 Palikite Hukyndra 20°C–25 °C temperatūroje 15–30 minučių iki injekcijos (žr. B pav.).

- **Nenuimkite** pilko adatos dangtelio, kol Hukyndra nesusils iki 20 °C–25 °C temperatūros.
- **Nešildykite** Hukyndra jokiais kitais būdais. Pavyzdžiui, **nešildykite** mikrobangų krosnelėje ar karštame vandenyje.
- **Nenaudokite** užpildyto švirkšto, jei skystis buvo užšaldytas (net jei jis buvo atšildytas).



A pav.



B pav.

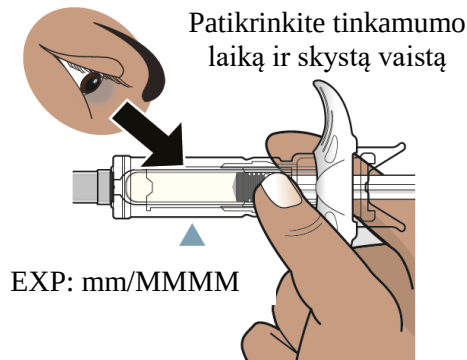
## 2 ŽINGSNIS. Patikrinkite tinkamumo laiką ir skystą vaistą.

2.1 Patikrinkite tinkamumo laiką užpildyto švirkšto etiketėje (žr. C pav.).

- **Nenaudokite** užpildyto švirkšto, jei tinkamumo laikas (EXP) pasibaigęs.

2.2 Patikrinkite, ar skystas vaistas švirkšte yra skaidrus ir bespalvis (C pav.).

- **Nenaudokite** švirkšto ir susisiekite su savo gydytoju ar vaistininku, jeigu skystis drumstas, pakeitęs spalvą ar jame yra darinių ar dalelių.



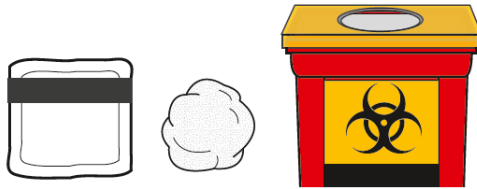
C pav.

## 3 ŽINGSNIS. Pasiruoškite priemones ir nusiplaukite rankas.

3.1. Ant švaraus, lygaus paviršiaus pasidėkite (žr. D pav.):

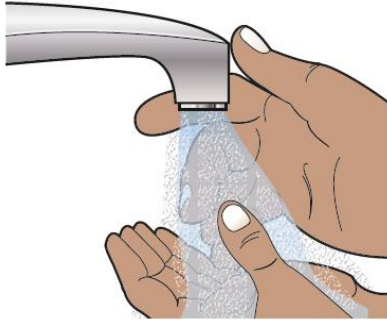
- 1 vienartinį užpildytą švirkštą ir alkoholiu suvilgytą tamponą.
- 1 gumulėlį vatos ar tvarščio (pakuotėje nėra).
- Nepraduriamą aštrių atliekų talpyklę (pakuotėje nėra). Žr. 9 žingsnį.

Alkoholiu  
suvilgytas  
tamponas



D pav.

3.2 Nusiplaukite ir nusisausinkite rankas (žr. E pav.).



E pav.

#### **Hukyndra užpildyto švirkšto injekcija**

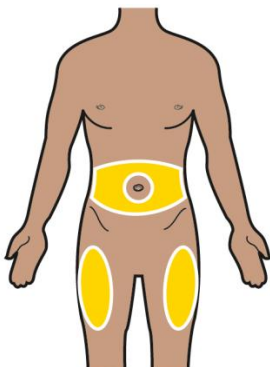
#### **4 ŽINGSNIS. Pasirinkite ir nuvalykite injekcijos vietą.**

4.1 Pasirinkite vietą injekcijai (žr. F pav.):

- priekinėje šlaunies dalyje arba
- ant pilvo, bent 5 cm atstumu nuo bambos;
- kitoje vietoje nei paskutinė injekcijos vieta (bent 3 cm atstumu nuo paskutinės injekcijos vietos).

4.2 Alkoholiu suvilgytu tamponu, sukamaisiais judesiais nuvalykite injekcijos vietą (žr. G pav.).

- Neleiskite per drabužius.
- Neleiskite į skausmingą, pamėlusią, raudoną, sukiėtėjusią, surandėjusią, su strijomis odą ar vietas, kur yra psoriazinių plokštelių.



F pav.



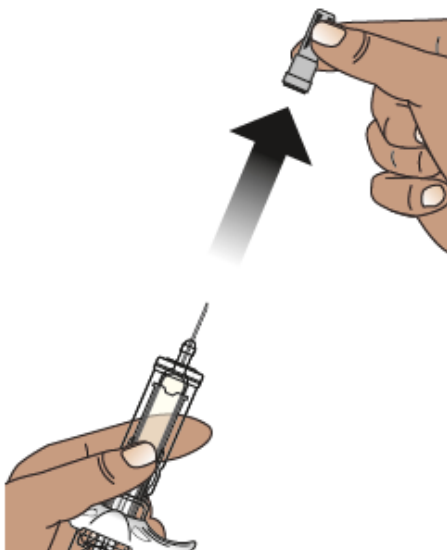
G pav.

## 5 ŽINGSNIS. Nuimkite adatos dangtelį.

5.1 Vienoje rankoje laikykite užpildytą švirkštą (žr. H pav.).

5.2 Kita ranka atsargiai nuimkite adatos dangtelį, traukdami jį tiesiai (žr. H pav.).

- Adatos dangtelį išmeskite.
- Atgal dangtelio nedėkite.
- Nelieskite adatos pirštais ir nepalieskite nieko su adata.
- Laikykite užpildytą švirkštą adata į viršų. Galite matyti orą, esantį užpildytame švirkšte. Lėtai spauskite stūmoklį, kad pro adatą išeitų oras.
- Normalu ant adatos galiuko pamatyti lašą skysčio.



H pav.

## 6 ŽINGSNIS. Paimkite švirkštą ir suimkite odą.

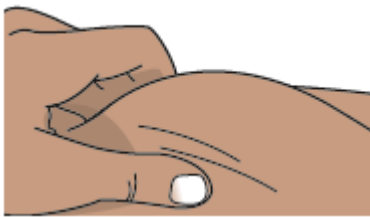
6.1 Užpildyto švirkšto cilindrą laikykite viena ranka, tarp nykščio ir rodomojo piršto, kaip laikytumėte pieštuką (žr. I pav.). Netraukite stūmoklio atgal.

6.2 Kita ranka švelniai suimkite nuvalytą odą injekcijos vietoje (ant pilvo ar šlaunies), kad susidarytų kauburys (žr. J pav.) ir tvirtai laikykite.





I pav.



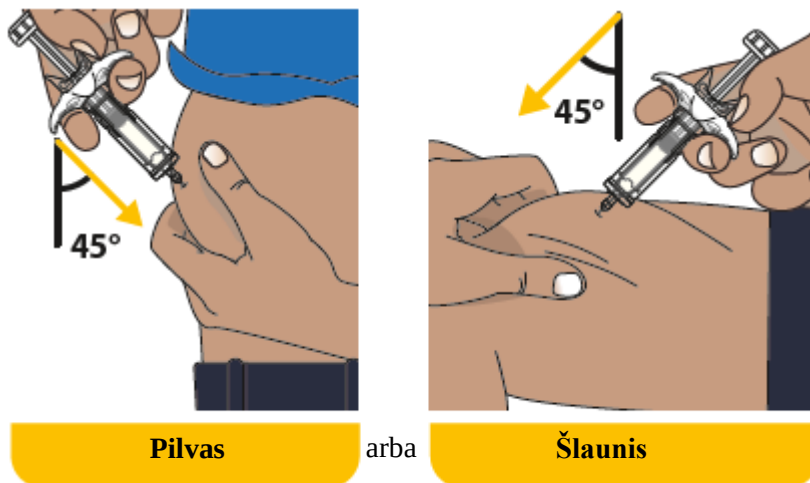
J pav.

## 7 ŽINGSNIS. Suleiskite vaistą.

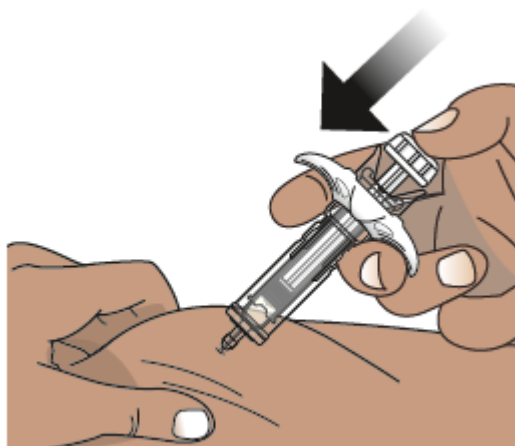
7.1 Vienu greitu, trumpu judesiu įdurkite visą adatą į odą maždaug 45 laipsnių kampu (žr. K pav.).

- Kai įdūrėte adatą, paleiskite laikomą odą.

7.2 Lėtai spauskite stūmoklį, kol bus suleistas visas skystis ir užpildytas švirkštas bus tuščias (žr. L pav.).



K pav.



L pav.

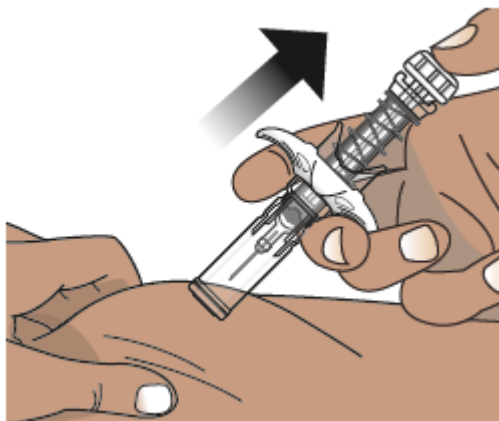
## 8 ŽINGSNIS. Leiskite užpildytam švirkštui ištraukti adatą iš odos.

8.1 Lėtai nuimkite pirštą nuo stūmoklio. Stūmoklis pakils aukštyn kartu su Jūsų pirštu ir ištrauks adatą iš injekcijos vietos į adatos apsaugą (žr. M pav.).

- Adata nebus ištraukta, jei nesuleistas visas skystis. Susisiekite su savo gydytoju, vaistininku ar slaugytoju, jei manote, kad nesuleidote visos dozės.
- Ištraukus adatą, normalu aplink stūmoklį matyti spyruoklę.

8.2 Atlikus injekciją, ant injekcijos vietos uždėkite gumulėlį vatos ar tvarščio.

- **Netrinkite.**
- Normalu, kad injekcijos vieta šiek tiek pakraujuoja.



M pav.

### **Hukyndra užpildyto švirkšto išmetimas**

## **9 ŽINGSNIS. Panaudotą švirkštą išmeskite į aštrioms atliekoms skirtą talpyklę.**

9.1 Panaudotas adatas, švirkštus ir aštrias atliekas išmeskite į aštrių atliekų talpyklę (žr. N pav.).

- **Negalima** palaidų adatų ir švirkštų mesti į buitinių atliekų konteinerį.

9.2 Adatos dangtelį, alkoholiu suvilgytą tamponą, vatos gumulėlį ar tvarstį ir pakuotę galima išmesti su buitinėmis atliekomis.



N pav.

### **Papildoma informacija apie atliekų šalinimą**

- Jei neturite aštrių atliekų talpyklės, galite naudoti buitinę atliekų dėžę, kuri:
  - pagaminta iš tvirto plastiko;
  - gali būti uždaryta tvirtu, nepraduriamu dangčiu, apsaugančiu nuo aštrių atliekų iškritimo;
  - naudojant yra vertikali ir stabili;
  - sandari;
  - tinkamai pažymėta etikete, įspėjančia apie talpyklėje esančias pavojingas atliekas.

Kai jūsų aštrių atliekų talpyklė yra beveik pilna, vadovaukitės vietiniais nurodymais dėl tinkamo aštrių atliekų talpyklės ištuštinimo.

**Neišmeskite** panaudotos aštrių atliekų talpyklės kartu su buitinėmis atliekomis. **Neperdirbkite** panaudotos aštrių atliekų talpyklės.

Jei turite klausimų, susisiekite su savo gydytoju.

## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

### Hukyndra 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje adalimumabas (*adalimumabum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**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 pradėdant gydytis Hukyndra ir gydantis šiuo vaistu. Šią **Paciento Priminimo Kortelę turėkite su savimi gydymo metu ir 4 mėnesius nuo jūsų paskutinės Hukyndra injekcijos.**
- 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 Hukyndra ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Hukyndra
3. Kaip vartoti Hukyndra
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Hukyndra
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Naudojimo instrukcijos

#### 1. Kas yra Hukyndra ir kam jis vartojamas

Hukyndra sudėtyje yra veikliosios medžiagos adalimumabo.

Hukyndra vartojamas gydant:

- Reumatoidinį artritą
- Jaunatvinį idiopatinį poliartritą
- Su entezitu susijusį artritą
- Ankilozuojantį spondilitą
- Ašinį spondiloartritą be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių
- Psoriazinį artritą
- Plokštelinę psoriazę
- Supūliavusį hidradenitą
- Krono ligą
- Opinį kolitą
- Neinfekcinį uveitą

Hukyndra veiklioji medžiaga yra adalimumabas, žmogaus monokloninis antikūnas. Monokloniniai antikūnai – tai baltymai, kurie rišasi su specifinėmis medžiagomis.

Adalimumabo taikiny – baltymas, vadinamas naviko nekrozės faktoriumi (TNF $\alpha$ ), kuris yra imuninės (apsaugos) sistemos dalis ir jo padaugėja, kai sergama aukščiau išvardytomis uždegiminėmis ligomis. Prisijungdamas prie TNF $\alpha$  Hukyndra mažina uždegiminį šių ligų procesą.

### Reumatoidinis artritas

Reumatoidinis artritas – tai uždegiminė sąnarių liga.

Hukyndra vartojamas suaugusiųjų vidutinio sunkumo ir sunkiam reumatoidiniam artritui gydyti. Pirmiausiai Jums gali paskirti kitą ligą modifikuojantį vaistą, pvz., metotreksatą. Jeigu šių vaistų poveikis yra nepakankamas, Jums paskirs Hukyndra.

Hukyndra taip pat gali būti vartojamas gydant sunkios formos, aktyvų ir progresuojantį reumatoidinį artritą, kuris iki tol nebuvo gydomas metotreksatu.

Hukyndra gali sulėtinti ligos sukeltą sąnarių pažeidimą ir padėti jiems laisviau judėti.

Jūsų gydytojas nuspręs, ar Hukyndra reikia vartoti su metotreksatu, ar vieną.

### Jaunatvinis idiopatinis poliartritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas yra uždegiminė sąnarių liga.

Hukyndra vartojamas pacientų nuo 2 metų amžiaus jaunatviniam idiopatiniam poliartritui gydyti. Jums galėjo būti skiriama kitų ligos eigą keičiančių vaistų, tokių kaip metotreksatas. Jei nebuvo tinkamo atsako į šiuos vaistus, Jums bus paskirtas Hukyndra.

Jūsų gydytojas nuspręs, ar Hukyndra reikia vartoti su metotreksatu, ar vieną.

### Su entezitu susijęs artritas

Su entezitu susijęs artritas yra uždegiminė sąnarių ir vietų, kur sausgyslės tvirtinasi prie kaulo, liga.

Hukyndra vartojamas su entezitu susijusiam artritui gydyti pacientams nuo 6 metų amžiaus. Jums galėjo būti skiriama kitų ligos eigą keičiančių vaistų, tokių kaip metotreksatas. Jei nebuvo tinkamo atsako į šiuos vaistus, Jums bus paskirtas Hukyndra.

### Ankilozuojantis spondilitas ir ašinis spondiloartritas be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių

Ankilozuojantis spondilitas ir ašinis spondiloartritas be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių – tai stuburo uždegiminė liga.

Hukyndra vartojamas sunkiam suaugusiųjų ankilozuojančiam spondilitui ir ašiniam spondiloartritui be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių gydyti. Jums pirmiausia paskirs kitų vaistų. Jeigu gydant šiais vaistais nebus gautas pakankamas atsakas, Jums paskirs Hukyndra.

### Psoriazinis artritas

Psoriazinis artritas yra uždegiminė sąnarių liga, paprastai susijus su psoriaze.

Hukyndra vartojamas suaugusiųjų psoriazinio artrito gydymui. Hukyndra gali sulėtinti ligos sukeltą sąnarių pažeidimą ir padėti jiems laisviau judėti. Jums pirmiausia paskirs kitų vaistų. Jeigu gydant šiais vaistais nebus gautas pakankamas atsakas, Jums paskirs Hukyndra.

### Plokštelinė psoriazė

Plokštelinė psoriazė yra 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.

Hukyndra vartojamas gydyti:

- suaugusiųjų vidutinio sunkumo ir sunkią lėtinę plokštelinę psoriazę;
- sunkią lėtinę plokštelinę psoriazę vaikams ir paaugliams nuo 4 iki 17 metų amžiaus, kuriems vietinis gydymas ir fototerapija buvo neveiksmingi ar kuriems šie gydymo metodai netinka.

#### Supūliavęs hidradenitas

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.

Hukyndra vartojamas gydyti:

- suaugusiųjų pacientų vidutinio sunkumo ir sunkų supūliavusį hidradenitą;
- 12–17 metų amžiaus paauglių vidutinio sunkumo ir sunkų supūliavusį hidradenitą.

Hukyndra gali sumažinti esančių mazgelių ir dėl ligos atsiradusių abscesų skaičių, o taip pat dažnai su liga susijusį skausmą. Jums pirmiausia paskirs kitų vaistų. Jeigu gydant šiais vaistais nebus gautas pakankamas atsakas, Jums paskirs Hukyndra.

#### Krono liga

Krono liga yra uždegiminė virškinimo trakto liga.

Hukyndra vartojamas gydyti:

- vidutinio sunkumo ir sunkią Krono ligą suaugusiems pacientams;
- vidutinio sunkumo ir sunkią Krono ligą vaikams ir paaugliams nuo 6 iki 17 metų amžiaus.

Pirmiausia Jus gydys kitais vaistais. Jei tie vaistai nesukels pakankamo atsako, Jums paskirs Hukyndra.

#### Opinis kolitas

Opinis kolitas yra uždegiminė storosios žarnos liga.

Hukyndra vartojamas gydyti:

- vidutinio sunkumo ir sunkiam suaugusiųjų opiniam kolitui;
- vaikams ir paaugliams nuo 6 iki 17 metų amžiaus, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkiu opiniu kolitu.

Jums pirmiausia bus skiriami kiti vaistai. Jeigu nebus pakankamo atsako į paskirtus vaistus, Jums bus skiriamas Hukyndra.

#### Neinfekcinis uveitas

Neinfekcinis uveitas yra uždegiminė liga, paveikianti tam tikras akies dalis.

Hukyndra 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, gydyti.

Šis uždegimas gali sukelti regėjimo pablogėjimą ir (arba) drumsčių (juodų taškelių ar plonų judančių regėjimo lauke linijų) atsiradimą. Hukyndra veikia mažindamas šį uždegimą.

Jums pirmiausia bus skiriami kiti vaistai. Jeigu nebus pakankamo atsako į paskirtus vaistus, Jums bus skiriamas Hukyndra.

## 2. Kas žinotina prieš vartojant Hukyndra

### Hukyndra vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija adalimumabui ar bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jums yra aktyvi tuberkuliozė ar kita sunki infekcija (žr. „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“). Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu yra infekcijos simptomų, pvz., karščiavimas, žaizdos, nuovargis, dantų problemos;
- jeigu yra vidutinio sunkumo ar sunkus širdies nepakankamumas. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu Jums buvo arba yra sunki širdies liga (žr. „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“).

### Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Hukyndra.

#### Alerginės reakcijos

- Jeigu pasireikštų alerginių reakcijų, kurių simptomai yra, pvz., spaudimas krūtinėje, švokštimas, svaigimas, tinimas ar išbėrimas – daugiau Hukyndra neleiskite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes retais atvejais šios reakcijos gali būti pavojingos gyvybei.

#### Infekcijos

- Jeigu Jums yra infekcija, taip pat ilgalaikė infekcija ar infekcija kurioje nors vienoje kūno vietoje (pvz., kojos opa) – prieš pradėdami vartoti Hukyndra, pasitarkite su gydytoju. Jeigu kuo nors abejojate, kreipkitės į gydytoją.
- Vartodami Hukyndra, galite daug greičiau įgyti infekciją. Ši rizika gali padidėti, jeigu sergate plaučių ligomis. Tai gali būti sunkios infekcijos, tokios kaip:
  - tuberkuliozė;
  - virusinės, grybelinės, parazitinės ir bakterinės kilmės infekcijos;
  - sunki infekcija kraujyje (sepsis).Retais atvejais šios infekcijos gali būti pavojingos gyvybei. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu atsirado karščiavimas, žaizdos, nuovargis ar dantų problemos. Jūsų gydytojas gali liepti laikinai nutraukti Hukyndra vartojimą.
- Pasakykite gydytojui, jei gyvenate ar keliaujate į regionus, kur grybelinės infekcijos (pavyzdžiui, histoplazmozė, kokcidiodiomikozė ar blastomikozė) yra labai dažnos.
- Pasakykite gydytojui, jeigu Jums yra pasikartojanti infekcija ar kitos būklės, didinančios infekcijų riziką.
- Jeigu esate vyresnis kaip 65 metų amžiaus, vartodamas Hukyndra, galite būti imlesnis infekcijoms. Kol esate gydomas Hukyndra, Jūs ir Jūsų gydytojas turėtumėte kreipti ypatingą dėmesį į infekcijos požymius. Jeigu Jums atsirado infekcijų požymių, tokių kaip karščiavimas, žaizdos, nuovargio jausmas ar dantų problemos, svarbu apie tai pasakyti gydytojui.

#### Tuberkuliozė

- Labai svarbu pasakyti gydytojui, jeigu kada nors esate sirgęs tuberkulioze ar artimai bendravote su sergančiuoju tuberkulioze. Jei sergate aktyvia tuberkulioze, Hukyndra nevartokite.
  - Kadangi yra gauta pranešimų apie tuberkuliozės atvejus pacientams, kurie gydėsi adalimumabu, todėl gydytojas, prieš paskirdamas Hukyndra, Jus patikrins, ar nėra tuberkuliozės požymių ir simptomų. Tai apims išsamų medicininį įvertinimą, taip pat ir Jūsų medicininę anamnezę, įskaitant atitinkamų patikros tyrimų (pvz., rentgenologinio krūtinės ląstos ištyrimo ir tuberkulino testo) paskyrimą. Apie šių tyrimų atlikimą ir rezultatus reikia pažymėti **Paciento Priminimo Kortelėje**.

- Gydomo metu gali atsirasti tuberkuliozė, net jei Jūs buvote gydomi dėl tuberkuliozės prevencijos.
- Jeigu gydantis ar po gydymo atsiranda tuberkuliozės simptomų (pavyzdžiui, nepraeinantis kosulys, mažėjantis kūno svoris, energijos stygius, nedidelis karščiavimas) ar kitos infekcijos požymių, nedelsdami pasakykite gydytojui.

### Hepatitis B

- Pasakykite gydytojui, jei esate hepatito B viruso (HBV) nešiotojas, jei sergate aktyvia HBV forma ar jeigu manote, kad galėjote užsikrėsti HBV.
  - Gydytojas patikrins Jus dėl HBV. Žmonėms, kurie yra HBV nešiotojai, adalimumabo vartojimas gali iššaukti HBV pakartotinį suaktyvėjimą.
  - Kai kuriais retai pasitaikančiais atvejais, ypač tuomet, kai vartojate kitus vaistus, slopinančius imuninę sistemą, HBV pakartotinis suaktyvėjimas gali būti pavojingas gyvybei.

### Operacijos ar dantų procedūros

- Jeigu planuojate operuotis ar gydytis dantis, pasakykite savo gydytojui, kad Jūs vartojate Hukyndra. Gydytojas gali rekomenduoti laikinai nutraukti Hukyndra vartojimą.

### Demielinizuojančios ligos

- Jeigu sergate ar Jums išsivysto demielinizuojanti liga (liga, pažeidžianti nervus izoliuojantį sluoksnį, pavyzdžiui, išsėtinė sklerozė), gydytojas nuspręs, ar Jums skirti Hukyndra ir ar tęsti gydymą Hukyndra. Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei Jums pasireiškia tokie simptomai, kaip regėjimo pokyčiai, rankų ar kojų silpnumas, ar sustingimas, ar dilgčiojimas bet kurioje kūno vietoje.

### Skiepijimas

- Vartojant Hukyndra, negalima skiepytis tam tikromis vakcinomis, kurios gali sukelti infekcijas.
  - Prieš skiepydamiesi bet kuria vakcina, pasitarkite su gydytoju.
  - Jei yra galimybė, vaikus rekomenduojama paskiepyti visais jiems pagal amžių priklausančiais skiepais pagal galiojantį skiepų kalendorių, prieš pradėdant gydytis Hukyndra.
  - Jei Jūs vartojote Hukyndra nėštumo metu, Jūsų kūdikiui bus didesnis infekcijos pavojus maždaug penkis mėnesius nuo paskutinės Hukyndra dozės, kurią gavote nėštumo metu. Svarbu, kad pasakytumėte savo kūdikio gydytojams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad Jūs vartojote Hukyndra nėštumo metu, kad jie galėtų nuspręsti, kada skiepyti Jūsų kūdikį.

### Širdies nepakankamumas

- Jeigu Jums yra nesunkus širdies nepakankamumas ir Jūs gydotės Hukyndra, 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 pėdos), nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Jūsų gydytojas nuspręs, ar Jums galima vartoti Hukyndra.

### Karščiavimas, kraujosruvos, kraujavimas ir išblyškimas

- Kai kuriems pacientams organizme gaminasi nepakankamai kraujo ląstelių, kurios padeda kovoti su infekcijomis arba padeda stabdyti kraujavimą. Gali būti, kad gydytojas nutars nutraukti gydymą. Jei Jums atsirado karščiavimas, kuris nepraeina, mėlynių ar jei labai lengvai prasideda kraujavimas, ar jeigu atrodote labai išblyškęs, nedelsiant susisieki su gydytoju.



## Vėžys

- Labai retais atvejais yra buvę tam tikrų vėžio rūšių vaikams ir suaugusiems pacientams, vartojantiems adalimumabo ar kitus TNF blokuojančius vaistus.
  - Žmonėms, sergantiems sunkesne reumatoidinio artrito forma ilgesnį laiką, gali būti didesnė už vidutinę riziką susirgti limfoma (vėžys, pažeidžiantis limfinę sistemą) ir leukemija (vėžys, pažeidžiantis kraują ir kaulų čiulpus).
  - Jei Jūs gydomas Hukyndra, gali padidėti rizika susirgti limfoma, leukemija ar kitu vėžiu. Retais atvejais, adalimumabą vartojantiems pacientams pasireiškė neįprastas ir sunkus limfomos tipas. Kai kurie iš šių pacientų tuo metu buvo gydomi azatioprinu ar 6-merkaptopurinu.
  - Pasakykite savo gydytojui, jei kartu su Hukyndra vartojate azatiopriną ar 6-merkaptopuriną.
  - Buvo stebimi nemelanominio odos vėžio atvejai pacientams, vartojusiems adalimumabo.
  - Jei gydymo metu arba po gydymo atsirastų naujų odos pažeidimų arba jei esami pažeidimai 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 TNF blokuojančiu vaistu. Jei sergate LOPL arba jei daug rūkote, turėtumėte paklausti gydytojo, ar gydymas TNF blokuojančiais vaistais Jums tinka.

## Autoimuninė liga

- Retais atvejais gydymas Hukyndra gali sukelti į vilkligę panašų sindromą. Susisieki su savo gydytoju, jei pasireikštų nepraeinantis nepaaiškinamas išbėrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas ar nuovargis.

## **Vaikams ir paaugliams**

- Vakcinacija: prieš pradėdant vartoti Hukyndra vaikai, jeigu tai yra įmanoma, turi būti paskiepyti visomis reikiamomis vakcinomis.

## **Kiti vaistai ir Hukyndra**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Dėl padidėjusios sunkios infekcijos rizikos Hukyndra negalima vartoti su vaistais, kuriuose yra šių veikliųjų medžiagų:

- anakinros,
- abatacepto.

Hukyndra galima vartoti kartu su:

- metotreksatu;
- tam tikrais ligą modifikuojančiais antireumatiniais vaistais (pavyzdžiui, sulfasalazinu, hidroksichlorokvinu, leflunomidu ir injekciniais aukso preparatais);
- steroidiniais vaistais ar skausmą malšinančiais vaistais, įskaitant nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU).

Jei kiltų klausimų, kreipkitės į gydytoją.

## **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

- Vartodama Hukyndra 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 Hukyndra 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.
- Hukyndra galima vartoti žindymo laikotarpiu.
- Jeigu Jūs vartojote Hukyndra nėštumo metu, Jūsų kūdikiui gali būti didesnis infekcijos pavojus.
- Svarbu, kad prieš skiepijant kūdikį pasakytumėte savo kūdikiu gydytojams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad Jūs nėštumo metu vartojote Hukyndra. Daugiau informacijos apie vakcinas žr. skyriuje „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“.

### Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Hukyndra gali nežymiai paveikti gebėjimą vairuoti, važiuoti dviračiu ar valdyti mechanizmus. Jausmas, kad sukasi kambarys, ir regos sutrikimai gali atsirasti pavartojus Hukyndra.

### Hukyndra sudėtyje yra natrio ir polisorbato 80

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

Kiekviename šio vaisto ml yra 1 mg polisorbato 80. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

## 3. Kaip vartoti Hukyndra

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojamos Hukyndra dozės kiekvienai patvirtintai indikacijai pateiktos toliau lentelėje. Jei Jums reikia kitokios dozės, gydytojas gali skirti kitokio stiprumo Hukyndra.

| <b>Reumatoidinis artritas, psoriazinis artritas, ankilozuojantis spondilitas ar ašinis spondiloartritas be radiografinių ankilozuojančio spondilito požymių</b> |                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Amžius ar kūno masė</b>                                                                                                                                      | <b>Kiek ir kaip dažnai vartoti?</b> | <b>Pastabos</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Suaugusieji                                                                                                                                                     | 40 mg kas antrą savaitę             | Esant reumatoidiniam artritui ir vartojant Hukyndra toliau tęsiamas gydymas metotreksatu. Jei Jūsų gydytojas nuspręs, kad metotreksatas netinka, Hukyndra gali būti vartojamas vienas.<br><br>Jei sergate reumatoidiniu artritu ir gydymo Hukyndra metu nevartojate metotreksato, Jūsų gydytojas gali nuspręsti, kad turite vartoti po 40 mg Hukyndra kiekvieną savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę. |

| <b>Jaunatvinis idiopatinis poliartritas</b>                                         |                                     |                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------|
| <b>Amžius ar kūno masė</b>                                                          | <b>Kiek ir kaip dažnai vartoti?</b> | <b>Pastabos</b> |
| Vaikai nuo 2 metų amžiaus, paaugliai ir suaugusieji, sveriantys 30 kg ir daugiau    | 40 mg kas antrą savaitę             | Nėra            |
| Vaikai nuo 2 metų amžiaus ir paaugliai, sveriantys nuo 10 kg, bet mažiau kaip 30 kg | 20 mg kas antrą savaitę             | Nėra            |

| <b>Su entezitu susijęs artritas</b>                                                          |                                     |                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------|
| <b>Amžius ar kūno masė</b>                                                                   | <b>Kiek ir kaip dažnai vartoti?</b> | <b>Pastabos</b> |
| Vyresni kaip 6 metų amžiaus vaikai, paaugliai ir suaugusieji, sveriantys 30 kg ir daugiau    | 40 mg kas antrą savaitę             | Nėra            |
| Vyresni kaip 6 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys nuo 15 kg, bet mažiau kaip 30 kg | 20 mg kas antrą savaitę             | Nėra            |

| <b>Plokštelinė psoriazė</b>                                                        |                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Amžius ar kūno masė</b>                                                         | <b>Kiek ir kaip dažnai vartoti?</b>                                                                                                                                               | <b>Pastabos</b>                                                                                                             |
| Suaugusieji                                                                        | Pradinė dozė yra 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą), vėliau skiriant po 40 mg kas antrą savaitę, pradedant praėjus savaitei laiko nuo pradinės dozės.                    | Jeigu Jūsų atsakas į gydymą nepakankamas, gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg per savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę. |
| 4–17 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys 30 kg arba daugiau               | Pradinė dozė yra 40 mg, vėliau skiriant po 40 mg kas antrą savaitę, pradedant praėjus savaitei laiko nuo pradinės dozės.<br><br>Po to įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę. | Nėra                                                                                                                        |
| 4–17 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys nuo 15 kg, bet mažiau kaip 30 kg | Pradinė dozė yra 20 mg, vėliau skiriant po 20 mg kas antrą savaitę, pradedant praėjus savaitei laiko nuo pradinės dozės.<br><br>Po to įprastinė dozė yra 20 mg kas antrą savaitę. | Nėra                                                                                                                        |

| <b>Supūliavęs hidradenitas</b>                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Amžius ar kūno masė</b>                                | <b>Kiek ir kaip dažnai vartoti?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>Pastabos</b>                                                                                                                                                    |
| Suaugusieji                                               | Pradinė dozė yra 160 mg (vartojama kaip keturios 40 mg injekcijos per parą arba kaip dvi 40 mg injekcijos per parą dvi paras iš eilės) po dviejų savaitių skiriant 80 mg dozę (vartojama kaip dvi 40 mg injekcijos per parą). Po kitų dviejų savaitių gydymas tęsiamas vartojant po 40 mg dozę kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę, kaip paskirta gydytojo. | Rekomenduojama kasdien ant pažeistų vietų vartoti antiseptinį pavilgą.                                                                                             |
| 12–17 metų amžiaus paaugliai, sveriantys 30 kg ir daugiau | Pradinė 80 mg dozė (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą), po to po 40 mg kas antrą savaitę pradedant praėjus vienai savaitei.                                                                                                                                                                                                                                    | Jeigu Jūsų atsakas į gydymą Hukyndra 40 mg kas antrą savaitę nepakankamas, gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kiekvieną savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę. |

|  |  |                                                                        |
|--|--|------------------------------------------------------------------------|
|  |  | Rekomenduojama kasdien ant pažeistų vietų vartoti antiseptinį pavilgą. |
|--|--|------------------------------------------------------------------------|

| <b>Krono liga</b>                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Amžius ar kūno masė</b>                                                                  | <b>Kiek ir kaip dažnai vartoti?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>Pastabos</b>                                                                        |
| Vyresni kaip 6 metų amžiaus vaikai, paaugliai ir suaugusieji, sveriantys daugiau kaip 40 kg | <p>Pradinė dozė yra 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą), po dviejų savaitių skiriant 40 mg.</p> <p>Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, Jūsų gydytojas gali paskirti pradinę dozę 160 mg (keturios 40 mg injekcijos per parą, arba dvi 40 mg injekcijos per parą dvi paras iš eilės), po dviejų savaitių skiriant 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per parą).</p> <p>Vėliau įprastinė dozė yra po 40 mg kas antrą savaitę.</p> | Jūsų gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę. |
| 6–17 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys mažiau kaip 40 kg                         | <p>Pradinė dozė yra 40 mg, po dviejų savaitių skiriant 20 mg.</p> <p>Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, Jūsų gydytojas gali paskirti pradinę dozę 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per parą), po dviejų savaitių skiriant 40 mg.</p> <p>Vėliau įprastinė dozė yra po 20 mg kas antrą savaitę.</p>                                                                                                                                    | Jūsų gydytojas gali padidinti dozės skyrimo dažnį iki 20 mg kas savaitę.               |

| <b>Opinis kolitas</b>                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Amžius ar kūno masė</b>                                           | <b>Kiek ir kaip dažnai vartoti?</b>                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Pastabos</b>                                                                        |
| Suaugusieji                                                          | <p>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 savaitių.</p> <p>Vėliau įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.</p> | Jūsų gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę. |
| Vaikai ir paaugliai nuo 6 metų amžiaus, sveriantys mažiau kaip 40 kg | <p>Pradinė dozė yra 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą), po dviejų savaitių skiriama 40 mg (viena 40 mg injekcija).</p> <p>Vėliau įprasta dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.</p>                                                                              | Turite vartoti adalimumabo savo įprastą dozę, netgi kai sueina 18 metų.                |

|                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Vaikai ir paaugliai nuo 6 metų amžiaus, sveriantys 40 kg arba daugiau | Pradinė dozė yra 160 mg (keturios 40 mg injekcijos per vieną parą arba dvi 40 mg injekcijos per parą dvi paras iš eilės), po dviejų savaičių skiriama 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą).<br><br>Vėliau įprasta dozė yra 80 mg kas antrą savaitę. | Turite vartoti adalimumabo savo įprastą dozę, netgi kai sueina 18 metų. |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|

| <b>Neinfekcinis uveitas</b>                                                   |                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Amžius ar kūno masė</b>                                                    | <b>Kiek ir kaip dažnai vartoti?</b>                                                                                                                          | <b>Pastabos</b>                                                                                                                                                                                                  |
| Suaugusieji                                                                   | Pradinė dozė yra 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą), vėliau skiriant 40 mg kas antrą savaitę, pradedant praėjus vienai savaičiai po pradinės dozės. | Vartojant Hukyndra galima toliau tęsti kortikosteroidų ar kitų imuninę sistemą veikiančių vaistų vartojimą. Hukyndra taip pat galima vartoti vieną.                                                              |
| Vyresni kaip 2 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys mažiau kaip 30 kg | 20 mg kas antrą savaitę                                                                                                                                      | Jūsų gydytojas gali skirti 40 mg pradinę dozę, kuri gali būti vartojama likus savaičiai iki įprastinės 20 mg dozės kas antrą savaitę vartojimo pradžios. Hukyndra rekomenduojamas vartoti kartu su metotreksatu. |
| Vyresni kaip 2 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys bent 30 kg        | 40 mg kas antrą savaitę                                                                                                                                      | Jūsų gydytojas gali skirti 80 mg pradinę dozę, kuri gali būti vartojama likus savaičiai iki įprastinės 40 mg dozės kas antrą savaitę vartojimo pradžios. Hukyndra rekomenduojamas vartoti kartu su metotreksatu. |

#### **Vartojimo metodas ir būdas**

Hukyndra vartojamas leidžiant po oda (poodinė injekcija).

**Išsamūs nurodymai, kaip susileisti Hukyndra, pateikiami 7 skyriuje „Naudojimo instrukcijos“.**

#### **Ką daryti pavartojus per didelę Hukyndra dozę?**

Jei atsitiktinai Hukyndra susileidote dažniau negu Jums nurodė gydytojas ar vaistininkas, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar vaistininką ir pasakykite, kad pavartojote per daug vaisto. Visada su savimi pasiimkite vaisto išorinę dėžutę, net jei ji tuščia.

#### **Pamiršus pavartoti Hukyndra**

Jei pamiršote susileisti vaistą, kitą Hukyndra dozę leiskite iš karto prisiminti. Kitą dozę susileiskite tą dieną, kuri nustatyta pagal pradinį dozavimo režimą, neatsižvelgdami į tai, kad buvote pamiršę dozę.

#### **Nustojus vartoti Hukyndra**

Jeigu nusprendėte nutraukti Hukyndra vartojimą, aptarkite tai su savo gydytoju. Jei Hukyndra nebevertosite, gali vėl pasireikšti Jūsų ligos simptomai.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems. 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 po paskutiniosios Hukyndra injekcijos.

**Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote kurį nors iš toliau išvardytų požymių:**

- sunkų išbėrimą, dilgėlinę ar kitus alerginės reakcijos požymius;
- patinusį veidą, plaštakas, pėdas;
- pasunkėjusį kvėpavimą, rijimą;
- dusulį, pasireiškiantį fizinio aktyvumo metu arba gulantis, arba tinstant pėdoms.

**Kuo greičiau pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote šių kurį nors iš toliau išvardytų požymių:**

- infekcijos požymių, pvz., karščiavimą, negalavimą, žaizdas, dantų problemas, deginimą šlapinantis;
- silpnumo ar nuovargio pojūtį;
- kosulį;
- dilgčiojimą;
- tirpimą;
- dvejinimąsi akyse;
- rankų ar kojų silpnumą;
- gumbelį ar atvirą žaizdą, kuri neužgyja;
- požymių ir simptomų, leidžiančių manyti apie kraujo ligas: užsitęsusį karščiavimą, mėlynių atsiradimą, kraujavimą, blyškumą.

Tai gali būti toliau išvardyti šalutinio poveikio, pastebėto vartojant adalimumabą, požymiai.

**Labai dažni** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- injekcijos vietos reakcijos (įskaitant skausmą, tinimą, paraudimą ar niežėjimą);
- kvėpavimo takų infekcijos (įskaitant peršalimą, slogą, sinusų uždegimą, pneumoniją);
- galvos skausmas;
- pilvo skausmas;
- pykinimas ir vėmimas;
- išbėrimas;
- kaulų ir raumenų skausmas.

**Dažni** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- sunkios infekcijos (įskaitant kraujo užkrėtimą ir gripą);
- žarnyno infekcijos (įskaitant gastroenteritą);
- odos infekcijos (įskaitant celiulitą ir juostinę pūslelinę);
- ausų infekcijos;
- burnos ertmės infekcijos (įskaitant dantų infekcijas ir burnos opas);
- lytinių takų infekcijos;
- šlapimo takų infekcijos;
- grybelinės infekcijos;
- sąnarių infekcijos;
- gerybiniai tumorai;
- odos vėžys
- alerginės reakcijos (įskaitant sezonines alergijas);
- dehidratacija;
- nuotaikos svyravimai (įskaitant depresiją);
- nerimas;
- miego sutrikimas;
- jutimų sutrikimai, tokie kaip dilgčiojimas, diegimas ar tirpimas;
- migrena;
- nervinių šaknelių užspaudimas (įskaitant nugaros apatinės dalies skausmą ir kojų skausmą);
- regėjimo sutrikimai;

- akių uždegimas;
- akių vokų uždegimas ir akių tinimas;
- *vertigo* (galvos svaigimo ar sukimosi pojūtis);
- greito širdies plakimo jautimas;
- aukštas kraujo spaudimas;
- karščio pylimas;
- hematomos (kraujo susikaupimas ne kraujagyslėje);
- kosulys;
- astma;
- dusulys;
- kraujavimas iš virškinimo trakto;
- dispepsija (nevirškinimas, pilvo pūtimas, rėmuo);
- gastroezofaginio reflukso liga;
- sausumo sindromas (įskaitant akių ir burnos sausumą);
- niežėjimas;
- niežintis išbėrimas;
- kraujosruvos;
- odos uždegimas (toks kaip egzema);
- kojų ir rankų nagų lūžinėjimas;
- padidėjęs prakaitavimas;
- plaukų slinkimas;
- naujai atsiradusi psoriazė ar psoriazės paūmėjimas;
- raumenų spazmai;
- kraujas šlapime;
- inkstų problemos;
- krūtinės skausmas;
- edema (patinimas);
- karščiavimas;
- trombocitų kiekio sumažėjimas, dėl ko padidėja kraujavimo ir mėlynių rizika;
- sutrikęs gijimas.

**Nedažni** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- oportunistinės infekcijos (įskaitant tuberkuliozę ir kitas infekcijas, kai sumažėja atsparumas ligoms);
- neurologinės infekcijos (įskaitant virusinį meningitą);
- akių infekcijos
- bakterinės infekcijos;
- divertikulitas (storojo žarnyno uždegimas ir infekcija);
- vėžys;
- vėžys, pažeidžiantis limfinę sistemą;
- melanoma;
- imuninės sistemos sutrikimai, kurie gali pažeisti plaučius, odą ir limfmazgius (dažniausiai pasireiškiantys kaip sarkoidozė);
- vaskulitas (kraujagyslių uždegimas);
- tremoras (drebėjimas);
- neuropatija (nervų sutrikimas);
- insultas;
- klausos netekimas, zvimbimas ausyse;
- nereguliaraus širdies plakimo, lyg „dingtų“ smūgis, jautimas;
- 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 (veido patinimas);
- tulžies pūslės uždegimas, tulžies akmenligė;
- kepenų suriebėjimas;
- naktinis prakaitavimas;
- randai;
- nenormalus raumenų irimas;
- sisteminė raudonoji vilkligė (įskaitant odos, širdies, plaučių, sąnarių ir kitų organų sistemų uždegimą);
- miego sutrikimai;
- impotencija;
- uždegimai.

**Reti** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- leukemija (vėžys, pažeidžiantis kraują ir kaulų čiulpus);
- sunki alerginė reakcija su šoku;
- išsėtinė sklerozė;
- nervų sutrikimai (tokie kaip akies nervo uždegimas ir *Guillain-Barre* sindromas, kuris sąlygoja raumenų silpnumą, nenormalius jutimus, dilgčiojimą rankose ir viršutinėje kūno dalyje);
- širdies darbo sustojimas;
- plaučių fibrozė (plaučių audinio surandėjimas);
- žarnyno perforacija (skylė žarnoje);
- hepatitas;
- hepatito B reaktyvacija;
- autoimuninis hepatitas (savo organizmo imuninės sistemos sukeltas kepenų uždegimas);
- odos vaskulitas (odos kraujagyslių uždegimas);
- *Stevens-Johnson* sindromas (ankstyvieji simptomai yra: negalavimas, karščiavimas, galvos skausmas ir išbėrimas);
- veido edema (veido patinimas), susijęs su alergine reakcija;
- daugiaformė eritema (uždegiminis odos išbėrimas);
- į vilkligę panašus sindromas;
- angioneurozinė edema (lokalus odos patinimas);
- lichenoidinė odos reakcija (rausvai violetinis, niežtintis odos išbėrimas).

**Dažnis nežinomas** (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- hepatospleninė T-ląstelių limfoma (retas kraujo vėžys, tačiau 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. Žemiau išvardyti šie šalutiniai poveikiai:

**Labai dažni** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- mažas baltųjų kraujo kūnelių skaičius;
- mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius;
- lipidų kiekio kraujyje padidėjimas;
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas.



**Dažni** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- didelis baltųjų kraujo kūnelių skaičius;
- mažas trombocitų kiekis;
- padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje;
- nenormalus natrio kiekis kraujyje;
- mažas kalcio kiekis kraujyje;
- mažas fosfatų kiekis kraujyje;
- didelis gliukozės kiekis kraujyje;
- didelis laktatdehidrogenazės kiekis kraujyje;
- autoantikūnai randami kraujyje;
- mažas kalio kiekis kraujyje.

**Nedažni** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- padidėjęs bilirubino kiekis (kepenų tyrimas iš kraujo).

**Reti** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- 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 Hukyndra**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės, lizdinės plokštelės arba dėžutės po „EXP“ 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 švirkštiklį laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Kitos galimos laikymo sąlygos:

Kai yra reikalinga (pvz., kai Jūs keliaujate), vienas Hukyndra užpildytas švirkštiklis gali būti laikomas 20 °C – 25 °C temperatūroje iki 30 dienų – užtikrinkite, kad jis būtų apsaugotas nuo šviesos. Kai tik švirkštiklis išimamas iš šaldytuvo ir laikomas 20 °C – 25 °C temperatūroje, jis **privalo būti sunaudotas per 30 dienų arba turi būti išmestas**, net ir tuo atveju, jei jis vėl buvo įdėtas į šaldytuvą.

Jūs turite užsirašyti datą, kada švirkštiklis pirmą kartą buvo išimtas iš šaldytuvo, bei datą, kada švirkštiklis turi būti išmestas.

Nevartokite šio vaisto, jei skystis drumstas, pakeitęs spalvą ar jame yra darinių ar dalelių.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Hukyndra sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra adalimumabas.

- Pagalbinės medžiagos yra natrio chloridas, sacharozė, polisorbato 80, injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis (pH koregavimui), natrio hidroksidas (pH koregavimui).

### **Hukyndra išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Hukyndra 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje tiekiamas kaip sterilus 40 mg adalimumabo tirpalas, ištirpintas 0,4 ml injekcinio tirpalo, užpildytoje injekcinėje sistemoje su adata (autoinjektorius), kurioje yra užpildytas stiklinis švirkštas su fiksuota adata ir stūmoklio kamščiu (bromobutilo guma). Švirkštiklis yra vienkartinio naudojimo išmetama, rankinė, mechaninio švirkštimo priemonė.

Kiekvienoje pakuotėje yra 1, 2 arba 6 užpildyti švirkštikliai lizdinėje plokštelėje ir atitinkamai 1, 2 arba 6 alkoholiu suvilgyti tamponai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Hukyndra gali būti tiekiamas užpildytame švirkšte ir (arba) užpildytame švirkštiklyje.

### **Registruotojas**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Vokietija

### **Gamintojai**

Ivers-Lee CSM  
Marie-Curie-Str.8  
79539 Lörrach,  
Vokietija

Alvotect Hf  
Sæmundargata 15-19  
Reykjavík, 102  
Islandija

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

#### **België/Belgique/Belgien**

EG (Eurogenerics) NV  
Tél/Tel: +32 24797878

#### **България**

STADA Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 29624626

#### **Česká republika**

STADA PHARMA CZ s.r.o.  
Tel: +420 257888111

#### **Danmark**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999

#### **Lietuva**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

#### **Luxembourg/Luxemburg**

EG (Eurogenerics) NV  
Tél/Tel: +32 24797878

#### **Magyarország**

STADA Hungary Kft  
Tel.: +36 18009747

#### **Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: +356 21337008

**Deutschland**

STADAPHARM GmbH  
Tel: +49 61016030

**Eesti**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

**Ελλάδα**

RAFARM A.E.B.E.  
Τηλ: +30 2106776550

**España**

Laboratorio STADA, S.L.  
Tel: +34 934738889

**France**

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics  
Tél: +33 146948686

**Hrvatska**

STADA d.o.o.  
Tel: +385 13764111

**Ireland**

Clonmel Healthcare Ltd.  
Tel: +353 526177777

**Ísland**

STADA Arzneimittel AG  
Sími: +49 61016030

**Italia**

EG SpA  
Tel: +39 028310371

**Κύπρος**

STADA Arzneimittel AG  
Τηλ: +30 2106664667

**Latvija**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

**Nederland**

Centrafarm B.V.  
Tel.: +31 765081000

**Norge**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999

**Österreich**

STADA Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 136785850

**Polska**

STADA Pharm Sp. z.o.o.  
Tel: +48 227377920

**Portugal**

Stada, Lda.  
Tel: +351 211209870

**România**

STADA M&D SRL  
Tel: +40 213160640

**Slovenija**

Stada d.o.o.  
Tel: +386 15896710

**Slovenská republika**

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.  
Tel: +421 252621933

**Suomi/Finland**

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike  
Puh/Tel: +358 207416888

**Sverige**

STADA Nordic ApS  
Tel: +45 44859999

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

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

Išsami informacija apie šį vaistą, įskaitant vaizdo įrašą, kaip naudoti užpildytą švirkštiklį, pasiekama nuskaičius žemiau arba ant išorinės dėžutės nurodytą QR kodą išmaniuoju telefonu. Ta pati informacija pasiekama šiuo URL adresu: [hukyndrapatients.com](https://hukyndrapatients.com)

Turi būti pridėtas QR kodas

## 7. Naudojimo instrukcijos

### NAUDOJIMO INSTRUKCIJOS

**Hukyndra (adalimumabas) užpildytame švirkštiklyje  
40 mg/0,4 ml injekcinis tirpalas, leisti po oda**

**Atidžiai perskaitykite naudojimo instrukcijas prieš naudodami Hukyndra vienkartinį užpildytą švirkštiklį.**

#### Prieš injekciją

Gydytojas, prieš pirmą vartojimą, turėtų išmokyti, kaip naudoti Hukyndra vienkartinį užpildytą švirkštiklį.

Jei anksčiau esate naudoję kitą rinkoje esantį adalimumabu užpildytą švirkštiklį, šio švirkštiklio veikimas skiriasi nuo kitų švirkštiklių. Prieš susileisdami vaistą, atidžiai perskaitykite instrukcijas, kol suprasite, kaip tinkamai naudoti Hukyndra užpildytą švirkštiklį.

#### Svarbi informacija

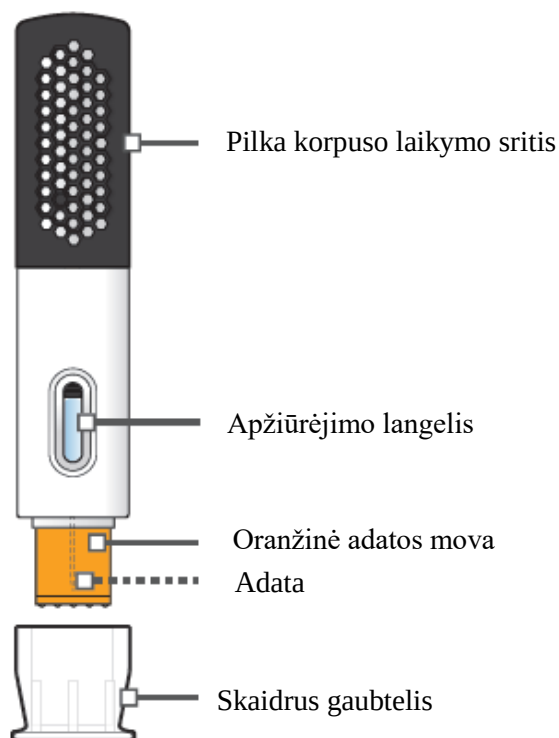
**Nenaudokite** švirkštiklio ir susisiekite su savo gydytoju ar vaistininku, jeigu:

- skystis drumstas, pakeitęs spalvą ar jame yra darinių ar dalelių;
- tinkamumo laikas (EXP) jau pasibaigęs;
- švirkštiklis buvo paliktas tiesioginių saulės spindulių apšviestoje vietoje;
- užpildytas švirkštiklis buvo numestas ar suspaustas.

Nenuimkite skaidraus gaubtelio iki injekcijos. Hukyndra vienkartinį užpildytą švirkštiklį laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Perskaitykite visus instrukcijų puslapius prieš naudodami Hukyndra vienkartinį užpildytą švirkštiklį.

#### **Hukyndra užpildyto švirkštiklio dalys**



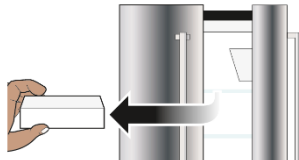
### Kaip laikyti Hukyndra vienkartinį užpildytą švirkštiklį?

Laikykite Hukyndra vienkartinį užpildytą švirkštiklį originalioje dėžutėje, šaldytuve, nuo 2 iki 8 °C temperatūroje. Kai yra reikalinga (pvz., kai Jūs keliaujate), Hukyndra užpildytas švirkštiklis gali būti laikomas 20 °C – 25 °C temperatūroje iki **30 dienų**.

Išsamesnė informacija pateikta pakuotės informacinio lapelio 5 skyriuje.

**1 ŽINGSNIS. Išimkite Hukyndra užpildytą švirkštiklį iš šaldytuvo ir palikite sušilti 20 °C – 25 °C temperatūroje 15–30 minučių iki injekcijos.**

**1a žingsnis.** Išimkite Hukyndra užpildytą švirkštiklį iš šaldytuvo (žr. A pav.).



A pav.

**1b žingsnis.** Palikite Hukyndra užpildytą švirkštiklį 20 °C – 25 °C temperatūroje 15–30 minučių iki injekcijos (žr. B pav.).



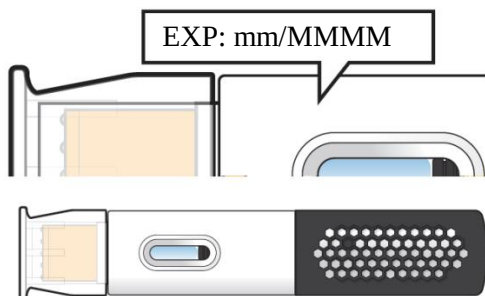
B pav.

- **Nenuimkite** skaidraus gaubtelio, kol Hukyndra užpildytas švirkštiklis nesusils iki 20 °C – 25 °C temperatūros.
- **Nešildykite** Hukyndra užpildyto švirkštiklio jokiais kitais būdais. Pavyzdžiui, **nešildykite** mikrobangų krosnelėje ar karštame vandenyje.
- **Nenaudokite** užpildyto švirkštiklio, jei skystis buvo užšaldytas (net jei jis buvo atšildytas).

**2 ŽINGSNIS. Patikrinkite tinkamumo laiką, pasiruoškite priemones ir nusiplaukite rankas.**

**2a žingsnis.** Patikrinkite tinkamumo laiką Hukyndra užpildyto švirkštiklio etiketėje (žr. C pav.).

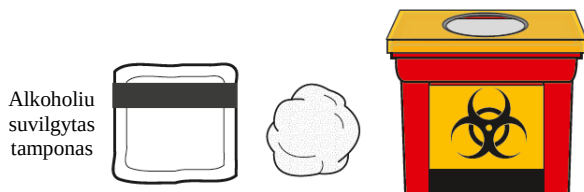
**Nenaudokite** Hukyndra užpildyto švirkštiklio, jei tinkamumo laikas (EXP) pasibaigęs.



C pav.

**2b žingsnis.** Ant švaraus lygaus paviršiaus pasidėkite (D pav.):

- 1 Hukyndra užpildytą švirkštiklį ir alkoholiu suvilgytą tamponą.
- 1 gumulėlį vatos ar tvarsčio (pakuotėje nėra).
- Nepraduriamą aštrių atliekų talpyklę (pakuotėje nėra). Žr. šių naudojimo instrukcijų pabaigoje esantį 9 žingsnį dėl Hukyndra užpildyto švirkštiklio išmetimo (šalinimo).



D pav.

**2c žingsnis.** Nusiplaukite ir nusisausinkite rankas (žr. E pav.).

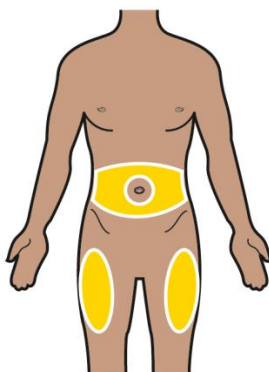


E pav.

**3 ŽINGSNIS. Pasirinkite ir nuvalykite injekcijos vietą.**

**3a žingsnis.** Pasirinkite vietą injekcijai (žr. F pav.):

- priekinėje šlaunies dalyje arba
- ant pilvo, bent 5 cm atstumu nuo bambos;
- bent 3 cm atstumu nuo paskutinės injekcijos vietos.



F pav.

**3b žingsnis.** Alkoholiu suvilgytu tamponu, sukamaisiais judesiais nuvalykite injekcijos vietą (žr. G pav.).



G pav.

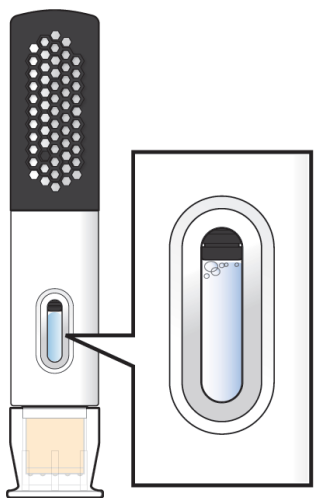
**Neleiskite** per drabužius.

**Neleiskite** į skausmingą, pamėlusią, raudoną, sukiėtėjusią, surandėjusią, su strijomis odą ar vietas, kur yra psoriazinių plokštelių.

#### 4 ŽINGSNIS. Patikrinkite vaistą apžiūrėjimo langelyje.

**4a žingsnis.** Laikykite Hukyndra užpildytą švirkštiklį pilka korpuso suėmimo sritimi aukštyn. Patikrinkite apžiūrėjimo langelį (žr. H pav.).

- Normalu langelyje matyti 1 ar daugiau burbuliukų.
- Įsitinkite, kad skystis skaidrus ir bespalvis.



H pav.

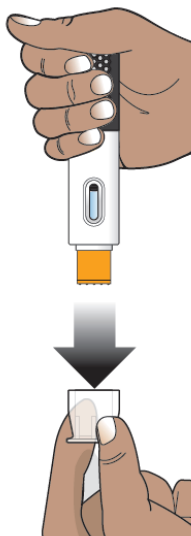
Hukyndra užpildyto švirkštiklio **nenaudokite**, jei skystis drumstas, pakeitęs spalvą ar jame yra darinių ar dalelių.

Hukyndra užpildyto švirkštiklio **nenaudokite**, jei jis buvo nukritęs ar suspaustas.

#### 5 ŽINGSNIS. Nuimkite skaidrų gaubtelį.

**5a žingsnis.** Nuimkite skaidrų gaubtelį, traukdami jį tiesiai (žr. I pav.).

Normalu matyti kelis lašus skysčio, išbėgančius iš adatos.



I pav.

**5b žingsnis.** Gaubtelį išmeskite.

**Nedėkite** skaidraus gaubtelio atgal ant švirkštiklio. Galima pažeisti adatą. Švirkštiklį galima naudoti iškart nuėmus gaubtelį.

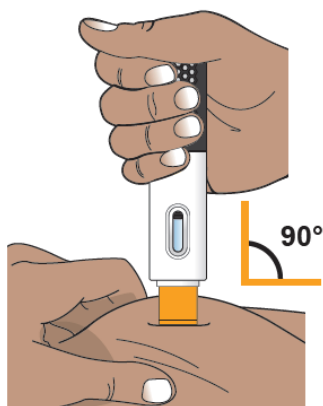
**5c žingsnis.** Apsukite Hukyndra užpildytą švirkštiklį taip, kad oranžinė adatos mova rodytų į injekcijos vietą.

**6 ŽINGSNIS. Suimkite odą ir laikykite Hukyndra užpildytą švirkštiklį virš injekcijos vietos.**

**6a žingsnis.** Suspauskite odą injekcijos vietoje, kad ji iškiltų, ir tvirtai laikykite.

**6b žingsnis.** Oranžinę adatos movą pridėkite statmenai injekcijos vietai (90° kampu) (žr. J pav.).

Švirkštiklį laikykite taip, kad matytumėte apžiūrėjimo langelį.



J pav.

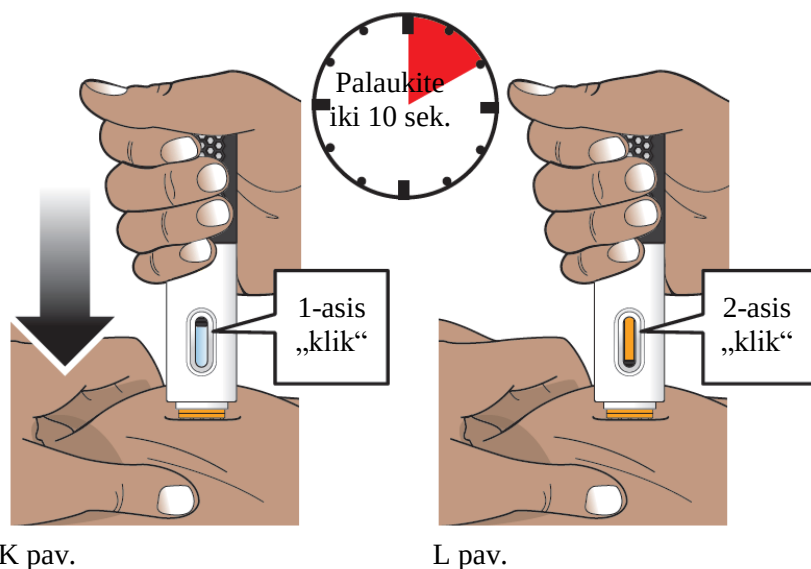
**7 ŽINGSNIS. Injekcijos suleidimas.**

**7a žingsnis.** Tvirtai prispauskite švirkštiklį prie injekcijos vietos (žr. K pav.).

- Pirmasis „klik“ garsas praneš apie injekcijos pradžią (žr. K pav.). Po pirmojo „klik“ garso injekcija gali užtrukti iki 10 sekundžių.
- Toliau tvirtai spauskite švirkštiklį prie injekcijos vietos.
- Injekcija baigta, kai oranžinis indikatorius liaujasi judėjęs ir girdite antrąjį „klik“ garsą (žr. L pav.).

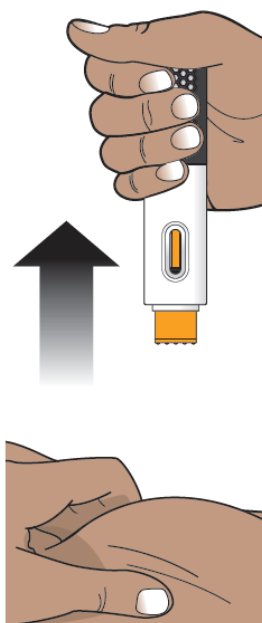
**Nepakelkite** nuo injekcijos vietos ir nenustokite spausti injekcijos vietoje, kol neįsitikinsite, kad injekcija baigta.





## 8 ŽINGSNIS. Ištraukite Hukyndra užpildytą švirkštiklį iš odos ir pasirūpinkite oda.

8a žingsnis. Kai injekcija baigta, lėtai atitraukite Hukyndra užpildytą švirkštiklį nuo odos. Oranžinė adatos mova uždengs adatos galiuką (žr. M pav.).



M pav.

Jei injekcijos vietoje pasirodo daugiau nei keli lašai skysčio, susisiekite su gydytoju.

**8b žingsnis.** Atlikus injekciją, ant injekcijos vietos uždėkite gumulėlį vatos ar tvarsčio.

### Netrinkite.

Normalu, kad injekcijos vieta šiek tiek pakraujuoja.

## 9 ŽINGSNIS. Kaip šalinti panaudotą Hukyndra užpildytą švirkštiklį?

**9a žingsnis.** Panaudotas adatas, švirkštiklius ir aštrias atliekas išmeskite į aštrioms atliekoms skirtą talpyklę iškart po naudojimo (žr. N pav.)

**Negalima švirkštiklio mesti į buitinių atliekų konteinerį.**

**9b žingsnis.** Adatos gaubtelį, alkoholiu suvilgytą tamponą, vatos gumulėlį ar tvarstį ir pakuotę galima išmesti su buitinėmis atliekomis.



N pav.

Jei neturite aštrių atliekų talpyklės, galite naudoti buitinę atliekų dėžę, kuri:

- pagaminta iš tvirto plastiko;
- gali būti uždaryta tvirtu, nepraduriamu dangčiu, apsaugančiu nuo aštrių atliekų iškritimo,
- naudojant yra vertikali ir stabili;
- sandari;
- tinkamai pažymėta etikete, įspėjančia apie talpyklėje esančias pavojingas atliekas.

Kai Jūsų aštrių atliekų talpyklė yra beveik pilna, vadovaukitės vietiniais nurodymais dėl tinkamo aštrių atliekų talpyklės ištuštinimo.

**Neišmeskite** panaudotos aštrių atliekų talpyklės kartu su buitinėmis atliekomis.

**Neperdirbkite** panaudotos aštrių atliekų talpyklės.

## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

### Hukyndra 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte adalimumabas (*adalimumabum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**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 pradėdant gydytis Hukyndra ir gydantis šiuo vaistu. Šią **Paciento Priminimo Kortelę turėkite su savimi gydymo metu ir 4 mėnesius nuo Jūsų paskutinės Hukyndra injekcijos.**
- 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 Hukyndra ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Hukyndra
3. Kaip vartoti Hukyndra
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Hukyndra
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Naudojimo instrukcijos

#### 1. Kas yra Hukyndra ir kam jis vartojamas

Hukyndra veiklioji medžiaga yra adalimumabas.

Hukyndra vartojamas gydant:

- Reumatoidinį artritą
- Plokštelinę psoriazę
- Supūliavusį hidradenitą
- Krono ligą
- Opinį kolitą
- Neinfekcinį uveitą

Hukyndra veiklioji medžiaga yra adalimumabas, žmogaus monokloninis antikūnas. Monokloniniai antikūnai – tai baltymai, kurie rišasi su specifinėmis medžiagomis.

Adalimumabo taikiny – baltymas, vadinamas naviko nekrozės faktoriumi (TNF $\alpha$ ), kuris yra imuninės (apsaugos) sistemos dalis, ir jo padaugėja, kai sergama aukščiau išvardytomis uždegiminėmis ligomis. Prisijungdamas prie TNF $\alpha$  Hukyndra mažina uždegiminį šių ligų procesą.

#### Reumatoidinis artritas

Reumatoidinis artritas – tai uždegiminė sąnarių liga.

Hukyndra vartojamas suaugusiųjų vidutinio sunkumo ir sunkiam reumatoidiniam artritui gydyti. Pirmiausiai Jums gali paskirti kitą ligą modifikuojantį vaistą, pvz., metotreksatą. Jeigu šių vaistų poveikis yra nepakankamas, Jums paskirs Hukyndra.

Hukyndra taip pat gali būti vartojamas gydant sunkios formos, aktyvų ir progresuojantį reumatoidinį artritą, kuris iki tol nebuvo gydomas metotreksatu.

Hukyndra gali sulėtinti ligos sukeltą sąnarių pakenkimą ir padėti jiems laisviau judėti.

Jūsų gydytojas nuspręs, ar Hukyndra reikia vartoti su metotreksatu, ar vieną.

### Plokštelinė psoriazė

Plokštelinė psoriazė yra 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.

Hukyndra vartojamas suaugusiųjų vidutinio sunkumo ir sunkiai lėtinei plokštelinei psoriazei gydyti.

### Supūliavęs hidradenitas

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.

Hukyndra vartojamas gydyti:

- vidutinio sunkumo ir sunkų supūliavusį hidradenitą suaugusiems pacientams;
- vidutinio sunkumo ir sunkų supūliavusį hidradenitą 12–17 metų amžiaus paaugliams.

Hukyndra gali sumažinti esančių mazgelių ir dėl ligos atsiradusių abscesų skaičių, o taip pat dažnai su liga susijusį skausmą. Pirmiausia Jums gali paskirti kitų vaistų. Jeigu gydant šiais vaistais nebus gautas pakankamas atsakas, Jums paskirs Hukyndra.

### Krono liga

Krono liga yra uždegiminė virškinimo trakto liga.

Hukyndra vartojamas gydyti:

- vidutinio sunkumo ar sunkią Krono ligą suaugusiems pacientams;
- vidutinio sunkumo ar sunkią Krono ligą 6–17 metų amžiaus vaikams ir paaugliams.

Pirmiausia Jus gydys kitais vaistais. Jei tie vaistai nesukels pakankamo atsako, Jums paskirs Hukyndra.

## Opinis kolitas

Opinis kolitas yra uždegiminė storosios žarnos liga.

Hukyndra vartojamas gydyti:

- vidutinio sunkumo ir sunkiam suaugusiųjų opiniam kolitui;
- vaikams ir paaugliams nuo 6 iki 17 metų amžiaus, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkiu opiniu kolitu.

Pirmiausia Jums bus skiriami kiti vaistai. Jeigu nebus pakankamo atsako į paskirtus vaistus, Jums bus skiriamas Hukyndra.

## Neinfekcinis uveitas

Neinfekcinis uveitas yra uždegiminė liga, paveikianti tam tikras akies dalis.

Hukyndra skiriamas:

- suaugusiems pacientams, sergantiems neinfekciniu uveitu su uždegimu, paveikiančiu užpakalinę akies dalį, gydyti;
- vyresniems kaip 2 metų amžiaus vaikams, sergantiems lėtiniu neinfekciniu uveitu su uždegimu, paveikiančiu priekinę akies dalį, gydyti.

Šis uždegimas gali sukelti regėjimo pablogėjimą ir (arba) drumsčių (juodų taškelį ar plonų judančių regėjimo lauke linijų) atsiradimą. Hukyndra veikia mažindamas šį uždegimą. Pirmiausia Jums bus skiriami kiti vaistai. Jeigu nebus pakankamo atsako į paskirtus vaistus, Jums bus skiriamas Hukyndra.

## **2. Kas žinotina prieš vartojant Hukyndra**

### **Hukyndra vartoti draudžiama:**

- jeigu yra alergija adalimumabui ar bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jums yra aktyvi tuberkuliozė ar kita sunki infekcija (žr. „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“). Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu yra infekcijos simptomų, pavyzdžiui, karščiavimas, žaizdos, nuovargis, dantų problemos;
- jeigu yra vidutinis ar sunkus širdies nepakankamumas. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu Jums buvo arba yra sunki širdies liga (žr. „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“).

### **Išpėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Hukyndra.

### Alerginės reakcijos

- Jeigu pasireiškia alerginės reakcijos, kurių simptomai yra pvz., spaudimas krūtinėje, švokštimas, svaigimas, tinimas ar išbėrimas – daugiau Hukyndra neleiskite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes retais atvejais šios reakcijos gali būti pavojingos gyvybei.

### Infekcijos

- Jeigu yra infekcija, taip pat ilgalaikė ar infekcija kurioje nors vietoje (pvz., kojos opa) – prieš pradėdami vartoti Hukyndra, pasitarkite su gydytoju. Jeigu kuo nors abejojate, kreipkitės į gydytoją.
- Vartodami Hukyndra, galite daug greičiau įgyti infekciją. Ši rizika gali padidėti, jeigu sergate plaučių ligomis. Tai gali būti sunkios infekcijos, tokios kaip:
  - tuberkuliozė;
  - virusinės, grybelinės, parazitinės ir bakterinės kilmės infekcijos;
  - sunki infekcija kraujyje (sepsis).

Retais atvejais šios infekcijos gali būti pavojingos gyvybei. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu atsirado tokių simptomų, kaip karščiavimas, žaizdos, nuovargis ar dantų problemos. Jūsų gydytojas gali liepti laikinai nutraukti Hukyndra vartojimą.

- Pasakykite gydytojui, jeigu gyvenate ar keliaujate į regionus, kur grybelinės infekcijos (pavyzdžiui, histoplazmozė, kokcidiodomikozė ar blastomikozė) yra labai dažnos.
- Pasakykite gydytojui, jeigu Jums yra pasikartojanti infekcija ar kitos būklės, didinančios infekcijų riziką.
- Jeigu esate vyresnis kaip 65 metų amžiaus, vartodamas Hukyndra, galite būti imlesnis infekcijoms. Kol esate gydomas Hukyndra, Jūs ir Jūsų gydytojas turėtumėte kreipti ypatingą dėmesį į infekcijos požymius. Jeigu Jums atsirado infekcijų simptomų, tokių kaip karščiavimas, žaizdos, nuovargio jausmas ar dantų problemos, svarbu apie tai pasakyti gydytojui.

### Tuberkuliozė

- Labai svarbu pasakyti gydytojui, jeigu kada nors esate sirgęs tuberkulioze ar artimai bendravote su sergančiuoju tuberkulioze. Jei sergate aktyvia tuberkulioze, Hukyndra nevartokite.
  - Kadangi yra gauta pranešimų apie tuberkuliozės atvejus pacientams, kurie gydėsi adalimumabu, todėl gydytojas, prieš paskirdamas Hukyndra, Jus ištirs dėl tuberkuliozės požymių ir simptomų. Tai apims išsamų medicininį įvertinimą, taip pat ir Jūsų medicininę anamnezę, įskaitant atitinkamų patikros tyrimų (pvz., rentgenologinio krūtinės ląstos ištyrimo ir tuberkulino testo) paskyrimą. Apie šių tyrimų atlikimą ir rezultatus turi būti pažymėta Paciento Priminimo Kortelėje.
  - Tuberkuliozė gali išsivystyti gydymo metu, net jei Jūs gavote prevencinį gydymą dėl tuberkuliozės.
  - Jeigu gydantis ar po gydymo atsiranda tuberkuliozės (pavyzdžiui, nepraeinantis kosulys, mažėjantis kūno svoris, energijos stygius, nedidelis karščiavimas) ar kitos infekcijos simptomų, nedelsdami pasakykite gydytojui.

### Hepatitis B

- Pasakykite gydytojui, jei esate hepatito B viruso (HBV) nešiotojas, jei sergate aktyvia HBV forma ar jeigu manote, kad galėjote užsikrėsti HBV.
  - Gydytojas patikrins Jus dėl HBV. Žmonėms, kurie yra HBV nešiotojai, adalimumabo vartojimas gali iššaukti pakartotinį viruso suaktyvėjimą.
  - Kai kuriais retai pasitaikančiais atvejais, ypač tuomet, kai vartojate kitus vaistus, slopinančius imuninę sistemą, HBV pakartotinis suaktyvėjimas gali būti pavojingas gyvybei.

### Operacijos ar dantų procedūros

- Jeigu planuojate operuotis ar gydytis dantis, pasakykite savo gydytojui, kad Jūs vartojate Hukyndra. Gydytojas gali rekomenduoti laikinai nutraukti Hukyndra vartojimą.

### Demielinizuojančios ligos

- Jeigu sergate ar Jums išsivysto demielinizuojanti liga (liga, pažeidžianti nervus izoliuojantį sluoksnį, pvz., išsėtinė sklerozė), gydytojas nuspręs, ar Jums skirti Hukyndra ir ar tęsti gydymą Hukyndra. Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei pasireiškia tokie simptomai, kaip regėjimo pokyčiai, rankų ar kojų silpnumas ar sustingimas, ar dilgčiojimas bet kurioje kūno vietoje.

### Skieprijimas

- Vartojant Hukyndra, negalima skiepytis tam tikromis vakcinomis, kurios gali sukelti infekcijas.

- Prieš skiepydamiesi bet kuria vakcina, pasitarkite su gydytoju.
- Jei yra galimybė, vaikus rekomenduojama paskiepyti visais jiems pagal amžių priklausančiais skiepais pagal galiojantį skiepų kalendorių prieš pradėdant gydytis Hukyndra.
- Jei vartojote Hukyndra nėštumo metu, Jūsų kūdikiui bus didesnis infekcijos pavojus maždaug penkis mėnesius nuo paskutinės Hukyndra dozės, kurią gavote nėštumo metu. Svarbu, kad pasakytumėte savo kūdikio gydytojams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad Jūs vartojote Hukyndra nėštumo metu, kad jie galėtų nuspręsti, kada skiepyti Jūsų kūdikį.

### Širdies nepakankamumas

- Jeigu Jums yra nesunkus širdies nepakankamumas ir esate gydomas Hukyndra, 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 pėdos), nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Jūsų gydytojas nuspręs, ar Jums galima vartoti Hukyndra.

### Karščiavimas, kraujosruvos, kraujavimas ir išblyškimas

- Kai kuriems pacientams organizme gaminasi nepakankamai kraujo ląstelių, kurios padeda kovoti su infekcijomis arba padeda stabdyti kraujavimą. Gali būti, kad gydytojas nutars nutraukti gydymą. Jei Jums atsirado karščiavimas, kuris nepraeina, mėlynių ar jei labai lengvai prasideda kraujavimas, ar jeigu atrodote labai išblyškęs, nedelsiant susisieki su gydytoju.

### Vėžys

- Labai retais atvejais yra buvę tam tikrų vėžio rūšių vaikams ir suaugusiems pacientams, vartojantiems adalimumabą ar kitus TNF blokuojančius vaistus.
  - Žmonėms, sergantiems sunkesne reumatoidinio artrito forma ilgesnį laiką, gali būti didesnė už vidutinę riziką susirgti limfoma (vėžys, pažeidžiantis limfinę sistemą) ir leukemija (vėžys, pažeidžiantis kraują ir kaulų čiulpus).
  - Jeigu Jūs gydomas Hukyndra, gali padidėti rizika susirgti limfoma, leukemija ar kitu vėžiu. Retais atvejais, adalimumabą vartojantiems pacientams pasireiškė nedažnas ir sunkus limfomos tipas. Kai kurie iš šių pacientų taip pat buvo gydomi azatioprinu ar 6-merkaptopurinu.
  - Pasakykite savo gydytojui, jei kartu su Hukyndra vartojate azatiopriną ar 6-merkaptopuriną.
  - Buvo stebimi nemelanominio odos vėžio atvejai pacientams, vartojusiems adalimumabo.
  - Jei gydymo metu arba po gydymo atsirastų naujų odos pažeidimų arba jei esami pažeidimai 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 TNF blokuojančiu vaistu. Jei sergate LOPL arba jei daug rūkote, turėtumėte paklausti gydytojo, ar gydymas TNF blokuojančiais vaistais Jums tinka.

### Autoimuninės ligos

- Retais atvejais gydymas Hukyndra gali sukelti į vilkligę panašų sindromą. Susisieki su savo gydytoju, jei pasireikštų nepraeinantis nepaaiškinamas išbėrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas ar nuovargis.

### **Vaikams ir paaugliams**

- Vakcinacija: prieš pradėdant vartoti Hukyndra vaikai, jeigu tai yra įmanoma, turi būti paskiepyti visomis reikiamomis vakcinomis.

### **Kiti vaistai ir Hukyndra**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Dėl padidėjusios sunkios infekcijos rizikos Hukyndra negalima vartoti su vaistais, kuriuose yra šių veikliųjų medžiagų:

- anakinros,
- abatacepto.

Hukyndra galima vartoti kartu su:

- metotreksatu;
- tam tikrais ligą modifikuojančiais antireumatiniais vaistais (pavyzdžiui, sulfasalazinu, hidroksichlorokvinu, leflunomidu ir injekciniais aukso preparatais);
- steroidiniais vaistais ar skausmą malšinančiais vaistais, įskaitant nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU).

Jei kiltų klausimų, kreipkitės į gydytoją.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

- Vartodama Hukyndra 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 Hukyndra 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.
- Hukyndra galima vartoti žindymo laikotarpiu.
- Jeigu vartojate Hukyndra 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 Hukyndra. Daugiau informacijos apie vakcinas žr. skyriuje „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Hukyndra gali nežymiai paveikti gebėjimą vairuoti, važiuoti dviračiu ar valdyti mechanizmus. Jausmas, kad sukasi kambarys, ir regos sutrikimai gali atsirasti pavartojus Hukyndra.

### **Hukyndra sudėtyje yra natrio ir polisorbato 80**

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

Kiekviename šio vaisto ml yra 1 mg polisorbato 80. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

## **3. Kaip vartoti Hukyndra**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojamos Hukyndra dozės kiekvienai patvirtintai indikacijai pateiktos toliau lentelėje. Jeigu Jums reikia kitokios dozės, gydytojas gali skirti kitokio stiprumo Hukyndra.



| <b>Reumatoidinis artritas</b> |                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Amžius ar kūno masė</b>    | <b>Kiek ir kaip dažnai vartoti?</b> | <b>Pastabos</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Suaugusieji                   | 40 mg kas antrą savaitę             | <p>Esant reumatoidiniam artritui ir vartojant Hukyndra toliau tęsiamas gydymas metotreksatu. Jei Jūsų gydytojas nuspręs, kad metotreksatas netinka, Hukyndra gali būti vartojamas vienas.</p> <p>Jei sergate reumatoidiniu artritu ir gydymo Hukyndra metu nevartojate metotreksato, Jūsų gydytojas gali nuspręsti, kad turite vartoti po 40 mg Hukyndra kiekvieną savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.</p> |

| <b>Plokštelinė psoriazė</b> |                                                                                                                                                  |                                                                                                                                   |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Amžius ar kūno masė</b>  | <b>Kiek ir kaip dažnai vartoti?</b>                                                                                                              | <b>Pastabos</b>                                                                                                                   |
| Suaugusieji                 | Pradinė dozė yra 80 mg (viena 80 mg injekcija), vėliau skiriant po 40 mg kas antrą savaitę, pradedant praėjus savaitei laiko nuo pradinės dozės. | Jeigu Jūsų atsakas į gydymą nepakankamas, gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kiekvieną savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę. |

| <b>Supūliavęs hidradenitas</b>                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Amžius ar kūno masė</b>                                | <b>Kiek ir kaip dažnai vartoti?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>Pastabos</b>                                                                                                                                                                                                                                         |
| Suaugusieji                                               | Pradinė dozė yra 160 mg (dvi 80 mg injekcijos per parą arba po vieną 80 mg injekciją per parą dvi paras iš eilės) po dviejų savaitių skiriant 80 mg dozę (viena 80 mg injekcija). Po kitų dviejų savaitių gydymas tęsiamas vartojant po 40 mg dozę kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę, taip kaip paskirta gydytojo. | Rekomenduojama kasdien ant pažeistų vietų vartoti antiseptinį pavilgą.                                                                                                                                                                                  |
| 12–17 metų amžiaus paaugliai, sveriantys 30 kg ir daugiau | Pradinė 80 mg dozė (viena 80 mg injekcija), po to po 40 mg kas antrą savaitę, pradedant praėjus savaitei laiko.                                                                                                                                                                                                           | <p>Jeigu Jūsų atsakas į gydymą Hukyndra 40 mg kas antrą savaitę nepakankamas, gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kiekvieną savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.</p> <p>Rekomenduojama kasdien ant pažeistų vietų vartoti antiseptinį pavilgą.</p> |

| <b>Krono liga</b>                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Amžius ar kūno masė</b>                                                                  | <b>Kiek ir kaip dažnai vartoti?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>Pastabos</b>                                                                              |
| Vyresni kaip 6 metų amžiaus vaikai, paaugliai ir suaugusieji, sveriantys daugiau kaip 40 kg | <p>Pradinė dozė yra 80 mg (viena 80 mg injekcija), po dviejų savaitių skiriant 40 mg.</p> <p>Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, Jūsų gydytojas gali paskirti pradinę dozę 160 mg (dvi 80 mg injekcijos per parą, arba viena 80 mg injekcija per parą dvi paras iš eilės), po dviejų savaitių skiriant 80 mg (viena 80 mg injekcija).</p> <p>Vėliau įprastinė dozė yra po 40 mg kas antrą savaitę.</p> | Jūsų gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kiekvieną savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę. |
| 6–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys mažiau kaip 40 kg                                 | <p>Pradinė dozė yra 40 mg, po dviejų savaitių skiriant 20 mg.</p> <p>Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, Jūsų gydytojas gali paskirti pradinę dozę 80 mg (viena 80 mg injekcija), po dviejų savaitių skiriant 40 mg.</p> <p>Vėliau įprastinė dozė yra po 20 mg kas antrą savaitę.</p>                                                                                                                  | Jūsų gydytojas gali padidinti dozę iki 20 mg kiekvieną savaitę.                              |

| <b>Opinis kolitas</b>                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Amžius ar kūno masė</b>                                            | <b>Kiek ir kaip dažnai vartoti?</b>                                                                                                                                                                                                                            | <b>Pastabos</b>                                                                              |
| Suaugusieji                                                           | <p>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 savaitių.</p> <p>Vėliau įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.</p>       | Jūsų gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kiekvieną savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę. |
| Vaikai ir paaugliai nuo 6 metų amžiaus, sveriantys mažiau kaip 40 kg  | <p>Pradinė dozė yra 80 mg (viena 80 mg injekcija), po dviejų savaitių skiriama 40 mg (viena 40 mg injekcija).</p> <p>Vėliau įprasta dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.</p>                                                                                      | Turite vartoti adalimumabo savo įprastą dozę, netgi kai sueina 18 metų.                      |
| Vaikai ir paaugliai nuo 6 metų amžiaus, sveriantys 40 kg arba daugiau | <p>Pradinė dozė yra 160 mg (dvi 80 mg injekcijos per vieną parą arba viena 80 mg injekcija per parą dvi paras iš eilės), po dviejų savaitių skiriant 80 mg (viena 80 mg injekcija per vieną parą).</p> <p>Vėliau įprasta dozė yra 80 mg kas antrą savaitę.</p> | Turite vartoti adalimumabo savo įprastą dozę, netgi kai sueina 18 metų.                      |

| <b>Neinfekcinis uveitas</b>                                                   |                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Amžius ar kūno masė</b>                                                    | <b>Kiek ir kaip dažnai vartoti?</b>                                                                                                            | <b>Pastabos</b>                                                                                                                                                                                                  |
| Suaugusieji                                                                   | Pradinė dozė yra 80 mg (viena 80 mg injekcija), vėliau skiriant 40 mg kas antrą savaitę, pradedant praėjus vienai savaičiai po pradinės dozės. | Vartojant Hukyndra galima toliau tęsti kortikosteroidų ar kitų imuninę sistemą veikiančių vaistų vartojimą. Hukyndra taip pat galima vartoti vieną.                                                              |
| Vyresni kaip 2 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys mažiau kaip 30 kg | 20 mg kas antrą savaitę                                                                                                                        | Jūsų gydytojas gali skirti 40 mg pradinę dozę, kuri gali būti vartojama likus savaičiai iki įprastinės 20 mg dozės kas antrą savaitę vartojimo pradžios. Hukyndra rekomenduojamas vartoti kartu su metotreksatu. |
| Vyresni kaip 2 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys 30 kg ir daugiau  | 40 mg kas antrą savaitę                                                                                                                        | Jūsų gydytojas gali skirti 80 mg pradinę dozę, kuri gali būti vartojama likus savaičiai iki įprastinės 40 mg dozės kas antrą savaitę vartojimo pradžios. Hukyndra rekomenduojamas vartoti kartu su metotreksatu. |

#### **Vartojimo metodas ir būdas**

Hukyndra vartojamas leidžiant po oda (poodinė injekcija).

**Išsamūs nurodymai, kaip susileisti Hukyndra, pateikiami 7 skyriuje „Naudojimo instrukcijos“.**

#### **Ką daryti pavartojus per didelę Hukyndra dozę?**

Jei atsitiktinai Hukyndra susileidote dažniau, negu Jums nurodė gydytojas ar vaistininkas, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar vaistininką ir pasakykite, kad pavartojote per daug vaisto. Visada su savimi pasiimkite vaisto išorinę dėžutę, net jei ji tuščia.

#### **Pamiršus pavartoti Hukyndra**

Jei pamiršote susileisti vaistą, kitą Hukyndra dozę susileiskite iš karto prisiminę. Kitą dozę susileiskite tą dieną, kuri nustatyta pagal pradinį dozavimo režimą, neatsižvelgdami į tai, kad buvote pamiršę dozę.

#### **Nustojus vartoti Hukyndra**

Jeigu nusprendėte nutraukti Hukyndra vartojimą, aptarkite tai su savo gydytoju. Nutraukus gydymą Hukyndra 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 po paskutiniosios Hukyndra injekcijos.

#### **Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote:**

- sunkų išbėrimą, dilgėlinę ar kitus alerginės reakcijos požymius;
- patinusį veidą, plaštakas, pėdas;
- pasunkėjusį kvėpavimą, rijimą;
- dusulį, pasireiškiantį fizinio aktyvumo metu arba gulantis, arba tinstant pėdoms.

**Kuo greičiau pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote kurį nors iš toliau išvardytų požymių**

- infekcijos požymių, pvz., karščiavimą, negalavimą, žaizdas, dantų problemas, deginimą šlapinantis;
- silpnumo ar nuovargio pojūtį;
- kosulį;
- dilgčiojimą;
- tirpimą;
- dvejinimąsi akyse;
- rankų ar kojų silpnumą;
- guzelį ar atvirą žaizdą, kuri neužgyja;
- požymių ir simptomų, leidžiančių manyti apie kraujo ligas: užsitęsusį karščiavimą, mėlynių atsiradimą, kraujavimą, blyškumą.

Pirmiau išvardyti požymiai gali būti toliau išvardytų šalutinių poveikių, pastebėtų vartojant adalimumabą, ženklais.

**Labai dažni** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- injekcijos vietos reakcijos (įskaitant skausmą, tinimą, paraudimą ar niežėjimą);
- kvėpavimo takų infekcijos (įskaitant peršalimą, slogą, sinusų uždegimą, pneumoniją);
- galvos skausmas;
- pilvo skausmas;
- pykinimas ir vėmimas;
- išbėrimas;
- kaulų ir raumenų skausmas.

**Dažni** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- sunkios infekcijos (įskaitant kraujo užkrėtimą ir gripą);
- žarnyno infekcijos (įskaitant gastroenteritą);
- odos infekcijos (įskaitant celiulitą ir juostinę pūslelinę);
- ausų infekcijos;
- burnos ertmės infekcijos (įskaitant dantų infekcijas ir burnos opas);
- lytinių takų infekcijos;
- šlapimo takų infekcijos;
- grybelinės infekcijos;
- sąnarių infekcijos;
- gerybiniai augliai;
- odos vėžys;
- alerginės reakcijos (įskaitant sezonines alergijas);
- dehidratacija;
- nuotaikos svyravimai (įskaitant depresiją);
- nerimas;
- miego sutrikimas;
- jutimų sutrikimai, tokie kaip dilgčiojimas, diegimas ar tirpimas;
- migrena;
- nervinių šaknelių užspaudimas (įskaitant nugaros apatinės dalies skausmą ir kojų skausmą);
- regėjimo sutrikimai;
- akių uždegimas;
- akių vokų uždegimas ir akių tinimas;
- *vertigo* (galvos svaigimo ar sukimosi pojūtis);
- greito širdies plakimo jautimas;
- aukštas kraujo spaudimas;
- karščio pylimas;
- hematomos (kraujo susikaupimas ne kraujagyslėje);
- kosulys;

- astma;
- dusulys;
- kraujavimas iš virškinimo trakto;
- dispepsija (nevirškinimas, pilvo pūtimas, rėmuo);
- gastroezofaginio reflukso liga;
- sausumo sindromas (įskaitant akių ir burnos sausumą);
- niežėjimas;
- niežintis išbėrimas;
- kraujosruvos;
- odos uždegimas (toks kaip egzema);
- kojų ir rankų nagų lūžinėjimas;
- padidėjęs prakaitavimas;
- plaukų slinkimas;
- naujai atsiradusi psoriazė ar psoriazės paūmėjimas;
- raumenų spazmai;
- kraujas šlapime;
- inkstų problemos;
- krūtinės skausmas;
- edema (patinimas);
- karščiavimas;
- trombocitų kiekio sumažėjimas, dėl ko padidėja kraujavimo ar mėlynių rizika;
- sutrikęs gijimas.

**Nedažni** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- oportunistinės infekcijos (įskaitant tuberkuliozę ir kitas infekcijas, atsirandančias, kai sumažėja atsparumas ligoms);
- neurologinės infekcijos (įskaitant virusinį meningitą);
- akių infekcijos;
- bakterinės infekcijos;
- divertikulitas (storosios žarnos uždegimas ir infekcija);
- vėžys;
- vėžys, pažeidžiantis limfinę sistemą;
- melanoma;
- imuninės sistemos sutrikimai, kurie gali pažeisti plaučius, odą ir limfmazgius (dažniausiai pasireiškiantys kaip sarkoidozė);
- vaskulitas (kraujagyslių uždegimas);
- tremoras (drebėjimas);
- neuropatija (nervų sutrikimas);
- 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 (veido patinimas);
- tulžies pūslės uždegimas, tulžies akmenligė;
- kepenų suriebėjimas;
- naktinis prakaitavimas;
- randai;
- nenormalus raumenų irimas;
- sisteminė raudonoji vilkligė (įskaitant odos, širdies, plaučių, sąnarių ir kitų organų sistemų uždegimą);
- miego sutrikimai;
- impotencija;
- uždegimai.

**Reti** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- leukemija (vėžys, pažeidžiantis kraują ir kaulų čiulpus);
- sunki alerginė reakcija su šoku;
- išsėtinė sklerozė;
- nervų sutrikimai (tokie kaip akies nervo uždegimas ir *Guillain-Barre* sindromas, kuris sąlygoja raumenų silpnumą, nenormalius jutimus, dilgčiojimą rankose ir viršutinėje kūno dalyje);
- širdies darbo sustojimas;
- plaučių fibrozė (plaučių audinio surandėjimas);
- žarnyno perforacija (skylė žarnoje);
- hepatitas;
- hepatito B reaktyvacija;
- autoimuninis hepatitas (savo organizmo imuninės sistemos sukeltas kepenų uždegimas)
- odos vaskulitas (odos kraujagyslių uždegimas);
- *Stevens-Johnson* sindromas (ankstyvieji simptomai yra: negalavimas, karščiavimas, galvos skausmas ir išbėrimas);
- veido edema (veido patinimas), susijęs su alergine reakcija;
- daugiaformė eritema (uždegiminis odos išbėrimas);
- į vilkligę panašus sindromas;
- angioneurozinė edema (lokalus odos patinimas);
- lichenoidinė odos reakcija (rausvai violetinis, niežtintis odos išbėrimas).

**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 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 dažni** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- mažas baltųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;
- mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;
- lipidų kiekio kraujyje padidėjimas;
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas.

**Dažni** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- 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 kiekis kraujyje;
- autoantikūnai randami kraujyje;
- mažas kalio kiekis kraujyje.

**Nedažni** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- padidėjęs bilirubino kiekis (kepenų tyrimas iš kraujo).

**Reti** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- 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 Hukyndra**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės, lizdinės plokštelės arba dėžutės po „EXP“ 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), vienas Hukyndra užpildytas švirkštas gali būti laikomas 20 °C – 25 °C temperatūroje daugiausia 30 dienų – užtikrinkite, kad jis būtų apsaugotas nuo šviesos.

Kai išimtas iš šaldytuvo švirkštas laikomas 20 °C – 25 °C temperatūroje, jis **privalo būti sunaudotas per 30 dienų arba turi būti išmestas**, net ir tuo atveju, jei jis vėl buvo įdėtas į šaldytuvą.

Jūs turite užsirašyti datą, kada švirkštas pirmą kartą buvo išimtas iš šaldytuvo, bei datą, kada švirkštas turi būti išmestas.

Nevartokite šio vaisto, jei skystis drumstas, pakeitęs spalvą ar jame yra darinių ar dalelių.

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**

### **Hukyndra sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra adalimumabas.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio chloridas, sacharozė, polisorbatas 80, injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis (pH koregavimui), natrio hidroksidas (pH koregavimui).

### **Hukyndra išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Hukyndra 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte su adatos apsauga tiekiamas kaip sterilus 80 mg adalimumabo tirpalas, ištirpintas 0,8 ml tirpalo.

Hukyndra užpildytas švirkštas yra stiklinis švirkštas, kuriame yra adalimumabo tirpalas.

Kiekvienoje pakuotėje yra 1 užpildytas švirkštas lizdinėje plokštelėje ir 1 alkoholiu suvilgytas tamponas.

#### **Registruotojas**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Vokietija

#### **Gamintojai**

Ivers-Lee CSM  
Marie-Curie-Str.8  
79539 Lörrach  
Vokietija

Alvotech Hf  
Sæmundargata 15-19  
Reykjavik, 102  
Islandija

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

#### **België/Belgique/Belgien**

EG (Eurogenerics) NV  
Tél/Tel: +32 24797878

#### **Lietuva**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

#### **България**

STADA Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 29624626

#### **Luxembourg/Luxemburg**

EG (Eurogenerics) NV  
Tél/Tel: +32 24797878

#### **Česká republika**

STADA PHARMA CZ s.r.o.  
Tel: +420 257888111

#### **Magyarország**

STADA Hungary Kft  
Tel.: +36 18009747

#### **Danmark**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999

#### **Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: +356 21337008

#### **Deutschland**

STADAPHARM GmbH  
Tel: +49 61016030

#### **Nederland**

Centrafarm B.V.  
Tel.: +31 765081000

#### **Eesti**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

#### **Norge**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999



**Ελλάδα**

RAFARM A.E.B.E.  
Τηλ: +30 2106776550

**España**

Laboratorio STADA, S.L.  
Tel: +34 934738889

**France**

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics  
Tél: +33 146948686

**Hrvatska**

STADA d.o.o.  
Tel: +385 13764111

**Ireland**

Clonmel Healthcare Ltd.  
Tel: +353 526177777

**Ísland**

STADA Arzneimittel AG  
Sími: +49 61016030

**Italia**

EG SpA  
Tel: +39 028310371

**Κύπρος**

STADA Arzneimittel AG  
Τηλ: +30 2106664667

**Latvija**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

**Österreich**

STADA Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 136785850

**Polska**

STADA Pharm Sp. z o.o.  
Tel: +48 227377920

**Portugal**

Stada, Lda.  
Tel: +351 211209870

**România**

STADA M&D SRL  
Tel: +40 213160640

**Slovenija**

Stada d.o.o.  
Tel: +386 15896710

**Slovenská republika**

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.  
Tel: +421 252621933

**Suomi/Finland**

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike  
Puh/Tel: +358 207416888

**Sverige**

STADA Nordic ApS  
Tel: +45 44859999

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

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

Išsami informacija apie šį vaistą, įskaitant vaizdo įrašą, kaip naudoti užpildytą švirkštą, pasiekama nuskaičius žemiau arba ant išorinės dėžutės nurodytą QR kodą išmaniuoju telefonu. Ta pati informacija pasiekama šiuo URL adresu: [hukyndrapatients.com](http://hukyndrapatients.com)

Turi būti pridėtas QR kodas

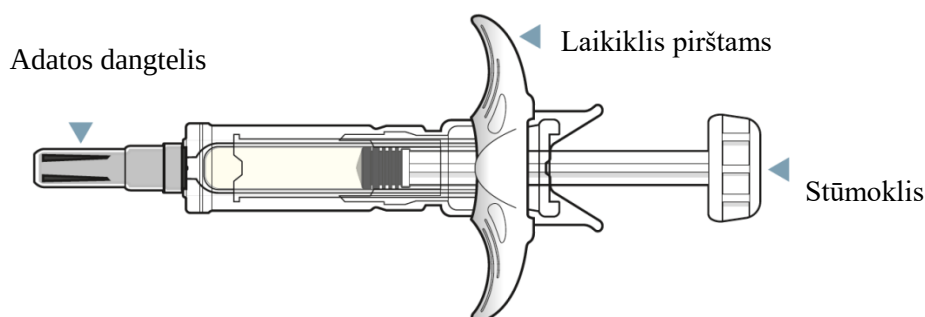
## 7. Naudojimo instrukcijos

### NAUDOJIMO INSTRUKCIJOS

**Hukyndra (adalimumabas) užpildytame švirkšte  
80 mg / 0,8 ml injekcinis tirpalas, leisti po oda**

**Atidžiai perskaitykite naudojimo instrukcijas prieš naudodami Hukyndra vienkartinį užpildytą švirkštą.**

**Hukyndra užpildytas švirkštas:**



**Svarbi informacija, kurią reikia žinoti prieš naudojant Hukyndra vienkartinį užpildytą švirkštą.**

#### **Svarbi informacija:**

- Tik leisti po oda.
- **Nenaudokite** švirkšto ir susisiekite su savo gydytoju ar vaistininku, jeigu:
  - skystis drumstas, pakeitęs spalvą ar jame yra darinių ar dalelių;
  - tinkamumo laikas (EXP) jau pasibaigęs;
  - skystis buvo užšaldytas (net jei prieš tai ir buvo atšildytas) ar paliktas tiesioginių saulės spindulių apšviestoje vietoje;
  - užpildytas švirkštas buvo numestas ar suspaustas.
- Nenuimkite adatos dangtelio iki injekcijos. Hukyndra laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Hukyndra vienkartinio užpildyto švirkšto laikymo informaciją žr. pakuotės informacinio lapelio 5 skyriuje.

#### **Prieš injekciją:**

Gydytojas turėtų išmokyti, kaip pačiam susileisti vaistą prieš naudojant Hukyndra vienkartinį užpildytą švirkštą pirmą kartą.

#### **Adalimumabu užpildytą švirkštą jau naudojantiems:**

Net jei anksčiau esate naudoję kitų rinkoje esančių adalimumabu užpildytų švirkštų, prieš susileisdami vaistą atidžiai perskaitykite instrukcijas, kol suprasite, kaip tinkamai naudoti šį prietaisą.

#### **Turite klausimų apie Hukyndra užpildyto švirkšto naudojimą?**

Jei turite klausimų, susisiekite su savo gydytoju.

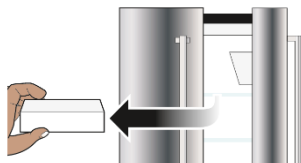
#### **Pasiruošimas Hukyndra užpildyto švirkšto injekcijai**

**1 ŽINGSNIS. Išimkite švirkštą iš šaldytuvo ir palikite sušilti 20 °C – 25 °C temperatūroje 15–30 minučių:**

1.1 Išimkite Hukyndra iš šaldytuvo (žr. A pav.).

1.2 Palikite Hukyndra 20 °C – 25 °C temperatūroje 15–30 minučių iki injekcijos (žr. B pav.).

- **Nenuimkite** pilko adatos dangtelio, kol Hukyndra nesusils iki 20 °C – 25 °C temperatūros.
- **Nešildykite** Hukyndra jokiais kitais būdais. Pavyzdžiui, **nešildykite** mikrobangų krosnelėje ar karštame vandenyje.
- **Nenaudokite** užpildyto švirkšto, jei skystis buvo užšaldytas (net jei jis buvo atšildytas).



A pav.



B pav.

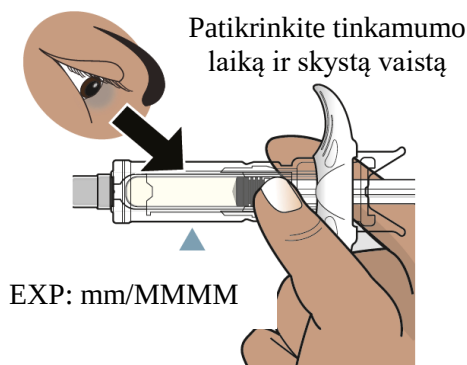
## 2 ŽINGSNIS. Patikrinkite tinkamumo laiką ir skystą vaistą.

2.1. Patikrinkite tinkamumo laiką užpildyto švirkšto etiketėje (žr. C pav.).

- **Nenaudokite** užpildyto švirkšto, jei tinkamumo laikas (EXP) pasibaigęs.

2.2 . Patikrinkite, ar skystas vaistas švirkšte yra skaidrus ir bespalvis (C pav.).

- **Nenaudokite** švirkšto ir susisiekite su savo gydytoju ar vaistininku, jeigu skystis drumstas, pakeitęs spalvą ar jame yra darinių ar dalelių.



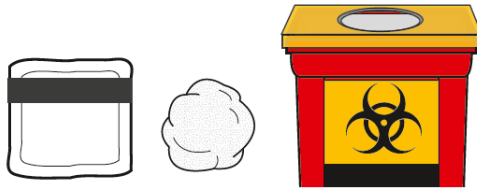
C pav.

## 3 ŽINGSNIS. Pasiruoškite priemones ir nusiplaukite rankas.

3.1. Ant švaraus, lygaus paviršiaus pasidėkite (D pav.):

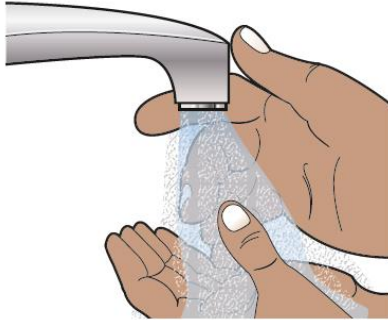
- 1 vienkartinį užpildytą švirkštą ir alkoholiu suvilgytą tamponą.
- 1 gumulėlį vatos ar tvarščio (pakuotėje nėra).
- Nepraduriamą aštrių atliekų talpyklę (pakuotėje nėra). Žr. 9 žingsnį.

Alkoholiu  
suvilgytas  
tamponas



D pav.

3.2 Nusiplaukite ir nusisausinkite rankas (žr. E pav.).



E pav.

#### **Hukyndra užpildyto švirkšto injekcija**

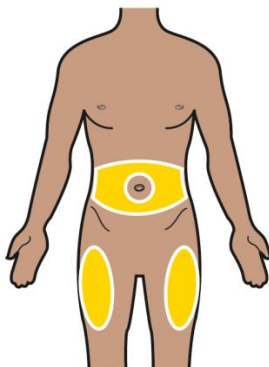
**4 ŽINGSNIS. Pasirinkite ir nuvalykite injekcijos vietą.**

4.1 Pasirinkite vietą injekcijai (žr. F pav.):

- priekinėje šlaunies dalyje arba
- ant pilvo, bent 5 cm atstumu nuo bambos;
- Kitoje vietoje nei paskutinės injekcijos vieta (bent 3 cm atstumu nuo paskutinės injekcijos vietos).

4.2 Alkoholiu suvilgytu tamponu, sukamaisiais judesiais nuvalykite injekcijos vietą (žr. G pav.).

- Neleiskite per drabužius.
- Neleiskite į skausmingą, pamėlusią, raudoną, sukietėjusią, surandėjusią, su strijomis odą ar vietas, kur yra psoriazinių plokštelių.



F pav.



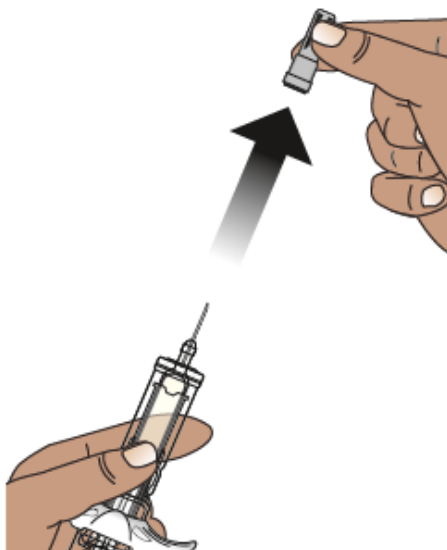
G pav.

## 5 ŽINGSNIS. Nuimkite adatos dangtelį.

5.1 Vienoje rankoje laikykite užpildytą švirkštą (žr. H pav.).

5.2 Kita ranka atsargiai nuimkite adatos dangtelį, traukdami jį tiesiai (žr. H pav.).

- Adatos dangtelį išmeskite.
- Atgal dangtelio nedėkite.
- Nelieskite adatos pirštais ir nepalieskite nieko su adata.
- Laikykite užpildytą švirkštą adata į viršų. Galite matyti orą, esantį užpildytame švirkšte. Lėtai spauskite stūmoklį, kad pro adatą išeitų oras.
- Normalu ant adatos galiuko pamatyti lašą skysčio.



H pav.

## 6 ŽINGSNIS. Paimkite švirkštą ir suimkite odą.

6.1. Užpildyto švirkšto cilindrą laikykite viena ranka, tarp nykščio ir rodomojo piršto, kaip laiktumėte pieštuką (žr. I pav.). Netraukite stūmoklio atgal.

6.2. Kita ranka švelniai suimkite nuvalytą odą injekcijos vietoje (ant pilvo ar šlaunies), kad susidarytų kauburys (žr. J pav.) ir tvirtai laikykite.



I pav.



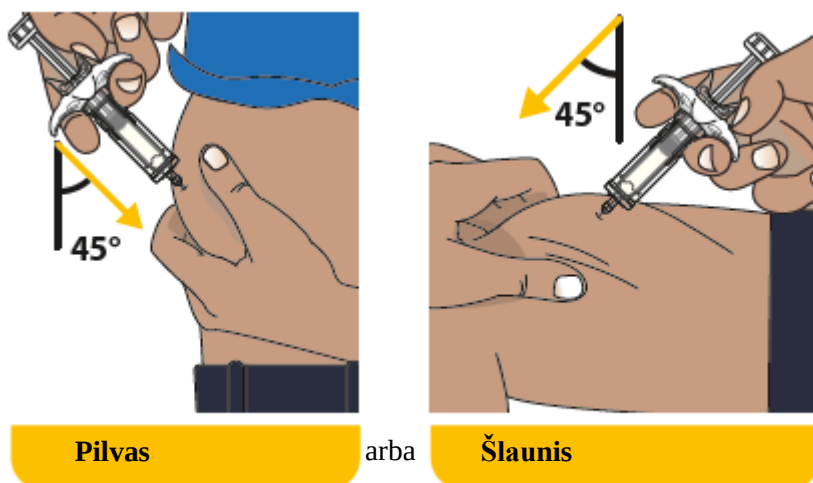
J pav.

## 7 ŽINGSNIS. Suleiskite vaistą.

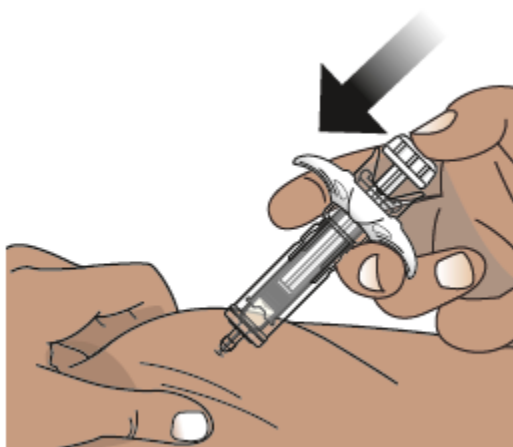
7.1. Vienu greitu, trumpu judesiu įdurkite visą adatą į odą maždaug 45 laipsnių kampu (žr. K pav.).

- Kai įdūrėte adatą, paleiskite laikomą odą.

7.2. Lėtai spauskite stūmoklį, kol bus suleistas visas skystis ir užpildytas švirkštas bus tuščias (žr. L pav.).



K pav.



L pav.

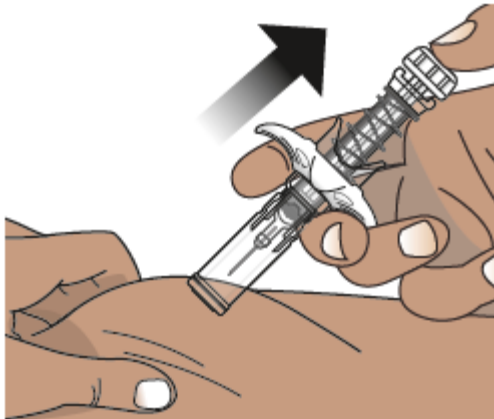
## 8 ŽINGSNIS. Leiskite užpildytam švirkštui ištraukti adatą iš odos.

8.1 Lėtai nuimkite pirštą nuo stūmoklio. Stūmoklis pakils aukštyn kartu su Jūsų pirštu ir ištrauks adatą iš injekcijos vietos į adatos apsaugą (žr. M pav.)

- Adata nebus ištraukta, jei nesuleistas visas skystis. Susisiekite su savo gydytoju, vaistininku ar slaugytoju, jei manote, kad nesuleidote visos dozės.
- Ištraukus adatą normalu aplink stūmoklį matyti spyruoklę.

8.2 Atlikus injekciją, ant injekcijos vietos uždėkite gumulėlį vatos ar tvarščio.

- **Netrinkite.**
- Normalu, kad injekcijos vieta šiek tiek pakraujuoja.



M pav.

### **Hukyndra užpildyto švirkšto išmetimas**

**9 ŽINGSNIS. Panaudotą švirkštą išmeskite į aštrioms atliekoms skirtą talpyklę.**

9.1 Panaudotas adatas, švirkštus ir aštrias atliekas išmeskite į aštrių atliekų talpyklę (žr. N pav.).

- **Negalima** palaidų adatų ir švirkštų mesti į buitinių atliekų konteinerį.

9.2 Adatos dangtelį, alkoholiu suvilgytą tamponą, vatos gumulėlį ar tvarstį ir pakuotę galima išmesti su buitinėmis atliekomis.



N pav.

**Papildoma informacija apie atliekų šalinimą.**

- Jei neturite aštrių atliekų talpyklės, galite naudoti buitinę šiukšlių dėžę, kuri:
  - pagaminta iš tvirto plastiko;
  - gali būti uždaryta tvirtu, nepraduriamu dangčiu, apsaugančiu nuo aštrių atliekų iškritimo,
  - naudojant yra vertikali ir stabili;
  - sandari;
  - tinkamai pažymėta etikete, įspėjančia apie talpyklėje esančias pavojingas atliekas.

Kai Jūsų aštrių atliekų talpyklė yra beveik pilna, vadovaukitės vietiniais nurodymais dėl tinkamo aštrių atliekų talpyklės ištuštinimo.

**Neišmeskite** panaudotos aštrių atliekų talpyklės kartu su buitinėmis atliekomis. **Neperdirbkite** panaudotos aštrių atliekų talpyklės.

Jei turite klausimų, susisiekite su savo gydytoju.



## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

### Hukyndra 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje adalimumabas (*adalimumabum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**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 pradėdant gydytis Hukyndra ir gydantis šiuo vaistu. Šią **Paciento Priminimo Kortelę** turėkite su savimi **gydymo metu ir 4 mėnesius nuo Jūsų paskutinės Hukyndra injekcijos**.
- 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 Hukyndra ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Hukyndra
3. Kaip vartoti Hukyndra
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Hukyndra
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Naudojimo instrukcijos

#### 1. Kas yra Hukyndra ir kam jis vartojamas

Hukyndra veiklioji medžiaga yra adalimumabas.

Hukyndra vartojamas gydant:

- Reumatoidinį artritą
- Plokštelinę psoriazę
- Supūliavusį hidradenitą
- Krono ligą
- Opinį kolitą
- Neinfekcinį uveitą

Hukyndra veiklioji medžiaga yra adalimumabas, žmogaus monokloninis antikūnas. Monokloniniai antikūnai – tai baltymai, kurie rišasi su specifinėmis medžiagomis.

Adalimumabo taikiny – baltymas, vadinamas naviko nekrozės faktoriumi (TNF $\alpha$ ), kuris yra imuninės (apsaugos) sistemos dalis, ir jo padaugėja, kai sergama aukščiau išvardytomis uždegiminėmis ligomis. Prisijungdamas prie TNF $\alpha$  Hukyndra mažina uždegiminį šių ligų procesą.

#### Reumatoidinis artritas

Reumatoidinis artritas – tai uždegiminė sąnarių liga.

Hukyndra vartojamas suaugusiųjų vidutinio sunkumo ir sunkiam reumatoidiniam artritui gydyti. Pirmiausiai Jums gali paskirti kitą ligą modifikuojantį vaistą, pvz., metotreksatą. Jeigu šių vaistų poveikis yra nepakankamas, Jums paskirs Hukyndra.

Hukyndra taip pat gali būti vartojamas gydant sunkios formos, aktyvų ir progresuojantį reumatoidinį artritą, kuris iki tol nebuvo gydomas metotreksatu.

Hukyndra gali sulėtinti ligos sukeltą sąnarių pakenkimą ir padėti jiems laisviau judėti.

Jūsų gydytojas nuspręs, ar Hukyndra reikia vartoti su metotreksatu, ar vieną.

### Plokštelinė psoriazė

Plokštelinė psoriazė yra 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.

Hukyndra vartojamas suaugusiųjų vidutinio sunkumo ir sunkiai lėtinei plokštelinei psoriazei gydyti.

### Supūliavęs hidradenitas

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.

Hukyndra vartojamas gydyti:

- vidutinio sunkumo ir sunkų supūliavusį hidradenitą suaugusiems pacientams;
- vidutinio sunkumo ir sunkų supūliavusį hidradenitą 12–17 metų amžiaus paaugliams.

Hukyndra gali sumažinti esančių mazgelių ir dėl ligos atsiradusių abscesų skaičių, o taip pat dažnai su liga susijusį skausmą. Pirmiausia Jums gali paskirti kitų vaistų. Jeigu gydant šiais vaistais nebus gautas pakankamas atsakas, Jums paskirs Hukyndra.

### Krono liga

Krono liga yra uždegiminė virškinimo trakto liga.

Hukyndra vartojamas gydyti:

- vidutinio sunkumo ar sunkią Krono ligą suaugusiems pacientams;
- vidutinio sunkumo ar sunkią Krono ligą 6–17 metų amžiaus vaikams ir paaugliams.

Pirmiausia Jus gydys kitais vaistais. Jei tie vaistai nesukels pakankamo atsako, Jums paskirs Hukyndra.

## Opinis kolitas

Opinis kolitas yra uždegiminė storosios žarnos liga.

Hukyndra vartojamas gydyti:

- vidutinio sunkumo ir sunkiam suaugusiųjų opiniam kolitui;
- vaikams ir paaugliams nuo 6 iki 17 metų amžiaus, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkiu opiniu kolitu.

Pirmiausia Jums bus skiriami kiti vaistai. Jeigu nebus pakankamo atsako į paskirtus vaistus, Jums bus skiriamas Hukyndra.

## Neinfekcinis uveitas

Neinfekcinis uveitas yra uždegiminė liga, paveikianti tam tikras akies dalis.

Hukyndra skiriamas:

- suaugusiems pacientams, sergantiems neinfekciniu uveitu su uždegimu, paveikiančiu užpakalinę akies dalį, gydyti;
- vyresniems kaip 2 metų amžiaus vaikams, sergantiems lėtiniu neinfekciniu uveitu su uždegimu, paveikiančiu priekinę akies dalį, gydyti.

Šis uždegimas gali sukelti regėjimo pablogėjimą ir (arba) drumsčių (juodų taškelį ar plonų judančių regėjimo lauke linijų) atsiradimą. Hukyndra veikia mažindamas šį uždegimą. Pirmiausia Jums bus skiriami kiti vaistai. Jeigu nebus pakankamo atsako į paskirtus vaistus, Jums bus skiriamas Hukyndra.

## **2. Kas žinotina prieš vartojant Hukyndra**

### **Hukyndra vartoti draudžiama:**

- jeigu yra alergija adalimumabui ar bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jums yra aktyvi tuberkuliozė ar kita sunki infekcija (žr. „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“). Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu yra infekcijos simptomų, pavyzdžiui, karščiavimas, žaizdos, nuovargis, dantų problemos;
- jeigu yra vidutinis ar sunkus širdies nepakankamumas. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu Jums buvo arba yra sunki širdies liga (žr. „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“).

### **Išpėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Hukyndra.

### Alerginės reakcijos

- Jeigu pasireiškia alerginės reakcijos, kurių simptomai yra pvz., spaudimas krūtinėje, švokštimas, svaigimas, tinimas ar išbėrimas – daugiau Hukyndra neleiskite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes retais atvejais šios reakcijos gali būti pavojingos gyvybei.

### Infekcijos

- Jeigu yra infekcija, taip pat ilgalaikė ar infekcija kurioje nors vietoje (pvz., kojos opa) – prieš pradėdami vartoti Hukyndra, pasitarkite su gydytoju. Jeigu kuo nors abejojate, kreipkitės į gydytoją.
- Vartodami Hukyndra, galite daug greičiau įgyti infekciją. Ši rizika gali padidėti, jeigu sergate plaučių ligomis. Tai gali būti sunkios infekcijos, tokios kaip:
  - tuberkuliozė;
  - virusinės, grybelinės, parazitinės ir bakterinės kilmės infekcijos;
  - sunki infekcija kraujyje (sepsis).

Retais atvejais šios infekcijos gali būti pavojingos gyvybei. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu atsirado tokių simptomų, kaip karščiavimas, žaizdos, nuovargis ar dantų problemos. Jūsų gydytojas gali liepti laikinai nutraukti Hukyndra vartojimą.

- Pasakykite gydytojui, jeigu gyvenate ar keliaujate į regionus, kur grybelinės infekcijos (pavyzdžiui, histoplazmozė, kokcidiodomikozė ar blastomikozė) yra labai dažnos.
- Pasakykite gydytojui, jeigu Jums yra pasikartojanti infekcija ar kitos būklės, didinančios infekcijų riziką.
- Jeigu esate vyresnis kaip 65 metų amžiaus, vartodamas Hukyndra, galite būti imlesnis infekcijoms. Kol esate gydomas Hukyndra, Jūs ir Jūsų gydytojas turėtumėte kreipti ypatingą dėmesį į infekcijos požymius. Jeigu Jums atsirado infekcijų simptomų, tokių kaip karščiavimas, žaizdos, nuovargio jausmas ar dantų problemos, svarbu apie tai pasakyti gydytojui.

### Tuberkuliozė

- Labai svarbu pasakyti gydytojui, jeigu kada nors esate sirgęs tuberkulioze ar artimai bendravote su sergančiuoju tuberkulioze. Jei sergate aktyvia tuberkulioze, Hukyndra nevartokite.
  - Kadangi yra gauta pranešimų apie tuberkuliozės atvejus pacientams, kurie gydėsi adalimumabu, todėl gydytojas, prieš paskirdamas Hukyndra, Jus ištirs dėl tuberkuliozės požymių ir simptomų. Tai apims išsamų medicininį įvertinimą, taip pat ir Jūsų medicininę anamnezę, įskaitant atitinkamų patikros tyrimų (pvz., rentgenologinio krūtinės ląstos ištyrimo ir tuberkulino testo) paskyrimą. Apie šių tyrimų atlikimą ir rezultatus turi būti pažymėta **Paciento Priminimo Kortelėje**.
  - Tuberkuliozė gali išsivystyti gydymo metu, net jei Jūs gavote prevencinį gydymą dėl tuberkuliozės.
  - Jeigu gydantis ar po gydymo atsiranda tuberkuliozės (pavyzdžiui, nepraeinantis kosulys, mažėjantis kūno svoris, energijos stygius, nedidelis karščiavimas) ar kitos infekcijos simptomų, nedelsdami pasakykite gydytojui.

### Hepatitis B

- Pasakykite gydytojui, jei esate hepatito B viruso (HBV) nešiotojas, jei sergate aktyvia HBV forma ar jeigu manote, kad galėjote užsikrėsti HBV.
  - Gydytojas patikrins Jus dėl HBV. Žmonėms, kurie yra HBV nešiotojai, adalimumabo vartojimas gali iššaukti pakartotinį viruso suaktyvėjimą.
  - Kai kuriais retai pasitaikančiais atvejais, ypač tuomet, kai vartojate kitus vaistus, slopinančius imuninę sistemą, HBV pakartotinis suaktyvėjimas gali būti pavojingas gyvybei.

### Operacijos ar dantų procedūros

- Jeigu planuojate operuotis ar gydytis dantis, pasakykite savo gydytojui, kad Jūs vartojate Hukyndra. Gydytojas gali rekomenduoti laikinai nutraukti Hukyndra vartojimą.

### Demielinizuojančios ligos

- Jeigu sergate ar Jums išsivysto demielinizuojanti liga (liga, pažeidžianti nervus izoliuojantį sluoksnį, pvz., išsėtinė sklerozė), gydytojas nuspręs, ar Jums skirti Hukyndra ir ar tęsti gydymą Hukyndra. Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei pasireiškia tokie simptomai, kaip regėjimo pokyčiai, rankų ar kojų silpnumas ar sustingimas, ar dilgčiojimas bet kurioje kūno vietoje.

### Skieprijimas

- Vartojant Hukyndra, negalima skiepytis tam tikromis vakcinomis, kurios gali sukelti infekcijas.

- Prieš skiepydamiesi bet kuria vakcina, pasitarkite su gydytoju.
- Jei yra galimybė, vaikus rekomenduojama paskiepyti visais jiems pagal amžių priklausančiais skiepais pagal galiojantį skiepų kalendorių prieš pradedant gydytis Hukyndra.
- Jei vartojote Hukyndra nėštumo metu, Jūsų kūdikiui bus didesnis infekcijos pavojus maždaug penkis mėnesius nuo paskutinės Hukyndra dozės, kurią gavote nėštumo metu. Svarbu, kad pasakytumėte savo kūdikio gydytojams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad Jūs vartojote Hukyndra nėštumo metu, kad jie galėtų nuspręsti, kada skiepyti Jūsų kūdikį.

### Širdies nepakankamumas

- Jeigu Jums yra nesunkus širdies nepakankamumas ir esate gydomas Hukyndra, 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 pėdos), nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Jūsų gydytojas nuspręs, ar Jums galima vartoti Hukyndra.

### Karščiavimas, kraujosruvos, kraujavimas ir išblyškimas

- Kai kuriems pacientams organizme gaminasi nepakankamai kraujo ląstelių, kurios padeda kovoti su infekcijomis arba padeda stabdyti kraujavimą. Gali būti, kad gydytojas nutars nutraukti gydymą. Jei Jums atsirado karščiavimas, kuris nepraeina, mėlynių ar jei labai lengvai prasideda kraujavimas, ar jeigu atrodote labai išblyškęs, nedelsiant susisiekit su gydytoju.

### Vėžys

- Labai retais atvejais yra buvę tam tikrų vėžio rūšių vaikams ir suaugusiems pacientams, vartojantiems adalimumabą ar kitus TNF blokuojančius vaistus.
  - Žmonėms, sergantiems sunkesne reumatoidinio artrito forma ilgesnį laiką, gali būti didesnė už vidutinę riziką susirgti limfoma (vėžys, pažeidžiantis limfinę sistemą) ir leukemija (vėžys, pažeidžiantis kraują ir kaulų čiulpus).
  - Jeigu Jūs gydomas Hukyndra, gali padidėti rizika susirgti limfoma, leukemija ar kitu vėžiu. Retais atvejais, adalimumabą vartojantiems pacientams pasireiškė nedažnas ir sunkus limfomos tipas. Kai kurie iš šių pacientų taip pat buvo gydomi azatioprinu ar 6-merkaptopurinu.
  - Pasakykite savo gydytojui, jei kartu su Hukyndra vartojate azatiopriną ar 6-merkaptopuriną.
  - Buvo stebimi nemelanominio odos vėžio atvejai pacientams, vartojusiems adalimumabo.
  - Jei gydymo metu arba po gydymo atsirastų naujų odos pažeidimų arba jei esami pažeidimai 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 TNF blokuojančiu vaistu. Jei sergate LOPL arba jei daug rūkote, turėtumėte paklausti gydytojo, ar gydymas TNF blokuojančiais vaistais Jums tinka.

### Autoimuninės ligos

- Retais atvejais gydymas Hukyndra gali sukelti į vilkligę panašų sindromą. Susisiekit su savo gydytoju, jei pasireikštų nepraeinantis nepaaiškinamas išbėrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas ar nuovargis.

### **Vaikams ir paaugliams**

- Vakcinacija: prieš pradedant vartoti Hukyndra vaikai, jeigu tai yra įmanoma, turi būti paskiepyti visomis reikiamomis vakcinomis.

### **Kiti vaistai ir Hukyndra**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Dėl padidėjusios sunkios infekcijos rizikos Hukyndra negalima vartoti su vaistais, kuriuose yra šių veikliųjų medžiagų:

- anakinros,
- abatacepto.

Hukyndra galima vartoti kartu su:

- metotreksatu;
- tam tikrais ligą modifikuojančiais antireumatiniais vaistais (pavyzdžiui, sulfasalazinu, hidroksichlorokvinu, leflunomidu ir injekciniais aukso preparatais);
- steroidiniais vaistais ar skausmą malšinančiais vaistais, įskaitant nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU).

Jei kiltų klausimų, kreipkitės į gydytoją.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

- Vartodama Hukyndra 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 Hukyndra 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.
- Hukyndra galima vartoti žindymo laikotarpiu.
- Jeigu vartojate Hukyndra 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 Hukyndra. Daugiau informacijos apie vakcinas žr. skyriuje „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Hukyndra gali nežymiai paveikti gebėjimą vairuoti, važiuoti dviračiu ar valdyti mechanizmus. Jausmas, kad sukasi kambarys, ir regos sutrikimai gali atsirasti pavartojus Hukyndra.

### **Hukyndra sudėtyje yra natrio ir polisorbato 80**

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

Kiekviename šio vaisto ml yra 1 mg polisorbato 80. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

## **3. Kaip vartoti Hukyndra**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojamos Hukyndra dozės kiekvienai patvirtintai indikacijai pateiktos toliau lentelėje. Jeigu Jums reikia kitokios dozės, gydytojas gali skirti kitokio stiprumo Hukyndra.

| <b>Reumatoidinis artritas</b> |                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Amžius ar kūno masė</b>    | <b>Kiek ir kaip dažnai vartoti?</b> | <b>Pastabos</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Suaugusieji                   | 40 mg kas antrą savaitę             | <p>Esant reumatoidiniam artritui ir vartojant Hukyndra toliau tęsiamas gydymas metotreksatu. Jei Jūsų gydytojas nuspręs, kad metotreksatas netinka, Hukyndra gali būti vartojamas vienas.</p> <p>Jei sergate reumatoidiniu artritu ir gydymo Hukyndra metu nevartojate metotreksato, Jūsų gydytojas gali nuspręsti, kad turite vartoti po 40 mg Hukyndra kiekvieną savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.</p> |

| <b>Plokštelinė psoriazė</b> |                                                                                                                                                  |                                                                                                                                   |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Amžius ar kūno masė</b>  | <b>Kiek ir kaip dažnai vartoti?</b>                                                                                                              | <b>Pastabos</b>                                                                                                                   |
| Suaugusieji                 | Pradinė dozė yra 80 mg (viena 80 mg injekcija), vėliau skiriant po 40 mg kas antrą savaitę, pradedant praėjus savaitei laiko nuo pradinės dozės. | Jeigu Jūsų atsakas į gydymą nepakankamas, gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kiekvieną savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę. |

| <b>Supūliavęs hidradenitas</b>                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Amžius ar kūno masė</b>                                | <b>Kiek ir kaip dažnai vartoti?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>Pastabos</b>                                                                                                                                                                                                                                         |
| Suaugusieji                                               | Pradinė dozė yra 160 mg (dvi 80 mg injekcijos per parą arba po vieną 80 mg injekciją per parą dvi paras iš eilės) po dviejų savaitių skiriant 80 mg dozę (viena 80 mg injekcija). Po kitų dviejų savaitių gydymas tęsiamas vartojant po 40 mg dozę kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę, taip kaip paskirta gydytojo. | Rekomenduojama kasdien ant pažeistų vietų vartoti antiseptinį pavilgą.                                                                                                                                                                                  |
| 12–17 metų amžiaus paaugliai, sveriantys 30 kg ir daugiau | Pradinė 80 mg dozė (viena 80 mg injekcija), po to po 40 mg kas antrą savaitę, pradedant praėjus savaitei laiko.                                                                                                                                                                                                           | <p>Jeigu Jūsų atsakas į gydymą Hukyndra 40 mg kas antrą savaitę nepakankamas, gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kiekvieną savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.</p> <p>Rekomenduojama kasdien ant pažeistų vietų vartoti antiseptinį pavilgą.</p> |

| <b>Krono liga</b>                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Amžius ar kūno masė</b>                                                                  | <b>Kiek ir kaip dažnai vartoti?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>Pastabos</b>                                                                              |
| Vyresni kaip 6 metų amžiaus vaikai, paaugliai ir suaugusieji, sveriantys daugiau kaip 40 kg | <p>Pradinė dozė yra 80 mg (viena 80 mg injekcija), po dviejų savaitių skiriant 40 mg.</p> <p>Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, Jūsų gydytojas gali paskirti pradinę dozę 160 mg (dvi 80 mg injekcijos per parą, arba viena 80 mg injekcija per parą dvi paras iš eilės), po dviejų savaitių skiriant 80 mg (viena 80 mg injekcija).</p> <p>Vėliau įprastinė dozė yra po 40 mg kas antrą savaitę.</p> | Jūsų gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kiekvieną savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę. |
| 6–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys mažiau kaip 40 kg                                 | <p>Pradinė dozė yra 40 mg, po dviejų savaitių skiriant 20 mg.</p> <p>Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, Jūsų gydytojas gali paskirti pradinę dozę 80 mg (viena 80 mg injekcija), po dviejų savaitių skiriant 40 mg.</p> <p>Vėliau įprastinė dozė yra po 20 mg kas antrą savaitę.</p>                                                                                                                  | Jūsų gydytojas gali padidinti dozę iki 20 mg kiekvieną savaitę.                              |

| <b>Opinis kolitas</b>                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Amžius ar kūno masė</b>                                            | <b>Kiek ir kaip dažnai vartoti?</b>                                                                                                                                                                                                                            | <b>Pastabos</b>                                                                              |
| Suaugusieji                                                           | <p>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 savaitių.</p> <p>Vėliau įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.</p>       | Jūsų gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kiekvieną savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę. |
| Vaikai ir paaugliai nuo 6 metų amžiaus, sveriantys mažiau kaip 40 kg  | <p>Pradinė dozė yra 80 mg (viena 80 mg injekcija), po dviejų savaitių skiriama 40 mg (viena 40 mg injekcija).</p> <p>Vėliau įprasta dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.</p>                                                                                      | Turite vartoti adalimumabo savo įprastą dozę, netgi kai sueina 18 metų.                      |
| Vaikai ir paaugliai nuo 6 metų amžiaus, sveriantys 40 kg arba daugiau | <p>Pradinė dozė yra 160 mg (dvi 80 mg injekcijos per vieną parą arba viena 80 mg injekcija per parą dvi paras iš eilės), po dviejų savaitių skiriant 80 mg (viena 80 mg injekcija per vieną parą).</p> <p>Vėliau įprasta dozė yra 80 mg kas antrą savaitę.</p> | Turite vartoti adalimumabo savo įprastą dozę, netgi kai sueina 18 metų.                      |

#### Neinfekcinis uveitas



| <b>Amžius ar kūno masė</b>                                                    | <b>Kiek ir kaip dažnai vartoti?</b>                                                                                                           | <b>Pastabos</b>                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Suaugusieji                                                                   | Pradinė dozė yra 80 mg (viena 80 mg injekcija), vėliau skiriant 40 mg kas antrą savaitę, pradedant praėjus vienai savaitei po pradinės dozės. | Vartojant Hukyndra galima toliau tęsti kortikosteroidų ar kitų imuninę sistemą veikiančių vaistų vartojimą. Hukyndra taip pat galima vartoti vieną.                                                             |
| Vyresni kaip 2 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys mažiau kaip 30 kg | 20 mg kas antrą savaitę                                                                                                                       | Jūsų gydytojas gali skirti 40 mg pradinę dozę, kuri gali būti vartojama likus savaitei iki įprastinės 20 mg dozės kas antrą savaitę vartojimo pradžios. Hukyndra rekomenduojamas vartoti kartu su metotreksatu. |
| Vyresni kaip 2 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys 30 kg ir daugiau  | 40 mg kas antrą savaitę                                                                                                                       | Jūsų gydytojas gali skirti 80 mg pradinę dozę, kuri gali būti vartojama likus savaitei iki įprastinės 40 mg dozės kas antrą savaitę vartojimo pradžios. Hukyndra rekomenduojamas vartoti kartu su metotreksatu. |

#### **Vartojimo metodas ir būdas**

Hukyndra vartojamas leidžiant po oda (poodinė injekcija).

**Išsamūs nurodymai, kaip susileisti Hukyndra, pateikiami 7 skyriuje „Naudojimo instrukcijos“.**

#### **Ką daryti pavartojus per didelę Hukyndra dozę?**

Jei atsitiktinai Hukyndra susileidote dažniau, negu Jums nurodė gydytojas ar vaistininkas, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar vaistininką ir pasakykite, kad pavartojote per daug vaisto. Visada su savimi pasiimkite vaisto išorinę dėžutę, net jei ji tuščia.

#### **Pamiršus pavartoti Hukyndra**

Jei pamiršote susileisti vaistą, kitą Hukyndra dozę susileiskite iš karto prisiminę. Kitą dozę susileiskite tą dieną, kuri nustatyta pagal pradinį dozavimo režimą, neatsižvelgdami į tai, kad buvote pamiršę dozę.

#### **Nustojus vartoti Hukyndra**

Jeigu nusprendėte nutraukti Hukyndra vartojimą, aptarkite tai su savo gydytoju. Nutraukus gydymą Hukyndra 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 po paskutiniosios Hukyndra injekcijos.

##### **Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote:**

- sunkų išbėrimą, dilgėlinę ar kitus alerginės reakcijos požymius;
- patinusį veidą, plaštakas, pėdas;
- pasunkėjusį kvėpavimą, rijimą;
- dusulį, pasireiškiantį fizinio aktyvumo metu arba gulantis, arba tinstant pėdoms.

**Kuo greičiau pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote kurį nors iš toliau išvardytų požymių**

- infekcijos požymių, pvz., karščiavimą, negalavimą, žaizdas, dantų problemas, deginimą šlapinantis;
- silpnumo ar nuovargio pojūtį;
- kosulį;
- dilgčiojimą;
- tirpimą;
- dvejinimąsi akyse;
- rankų ar kojų silpnumą;
- guzelį ar atvirą žaizdą, kuri neužgyja;
- požymių ir simptomų, leidžiančių manyti apie kraujo ligas: užsitęsusi karščiavimą, mėlynių atsiradimą, kraujavimą, blyškumą.

Pirmiau išvardyti požymiai gali būti toliau išvardytų šalutinių poveikių, pastebėtų vartojant adalimumabą, ženklais.

**Labai dažni** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- injekcijos vietos reakcijos (įskaitant skausmą, tinimą, paraudimą ar niežėjimą);
- kvėpavimo takų infekcijos (įskaitant peršalimą, slogą, sinusų uždegimą, pneumoniją);
- galvos skausmas;
- pilvo skausmas;
- pykinimas ir vėmimas;
- išbėrimas;
- kaulų ir raumenų skausmas.

**Dažni** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- sunkios infekcijos (įskaitant kraujo užkrėtimą ir gripą);
- žarnyno infekcijos (įskaitant gastroenteritą);
- odos infekcijos (įskaitant celiulitą ir juostinę pūslelinę);
- ausų infekcijos;
- burnos ertmės infekcijos (įskaitant dantų infekcijas ir burnos opas);
- lytinių takų infekcijos;
- šlapimo takų infekcijos;
- grybelinės infekcijos;
- sąnarių infekcijos;
- gerybiniai augliai;
- odos vėžys;
- alerginės reakcijos (įskaitant sezonines alergijas);
- dehidratacija;
- nuotaikos svyravimai (įskaitant depresiją);
- nerimas;
- miego sutrikimas;
- jutimų sutrikimai, tokie kaip dilgčiojimas, diegimas ar tirpimas;
- migrena;
- nervinių šaknelių užspaudimas (įskaitant nugaros apatinės dalies skausmą ir kojų skausmą);
- regėjimo sutrikimai;
- akių uždegimas;
- akių vokų uždegimas ir akių tinimas;
- *vertigo* (galvos svaigimo ar sukimosi pojūtis);
- greito širdies plakimo jautimas;
- aukštas kraujo spaudimas;
- karščio pylimas;
- hematomos (kraujo susikaupimas ne kraujagyslėje);
- kosulys;
- astma;

- dusulys;
- kraujavimas iš virškinimo trakto;
- dispepsija (nevirškinimas, pilvo pūtimas, rėmuo);
- gastroezofaginio reflukso liga;
- sausumo sindromas (įskaitant akių ir burnos sausumą);
- niežėjimas;
- niežintis išbėrimas;
- kraujosruvos;
- odos uždegimas (toks kaip egzema);
- kojų ir rankų nagų lūžinėjimas;
- padidėjęs prakaitavimas;
- plaukų slinkimas;
- naujai atsiradusi psoriazė ar psoriazės paūmėjimas;
- raumenų spazmai;
- kraujas šlapime;
- inkstų problemos;
- krūtinės skausmas;
- edema (patinimas);
- karščiavimas;
- trombocitų kiekio sumažėjimas, dėl ko padidėja kraujavimo ar mėlynių rizika;
- sutrikęs gijimas.

**Nedažni** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- oportunistinės infekcijos (įskaitant tuberkuliozę ir kitas infekcijas, atsirandančias, kai sumažėja atsparumas ligoms);
- neurologinės infekcijos (įskaitant virusinį meningitą);
- akių infekcijos;
- bakterinės infekcijos;
- divertikulitas (storosios žarnos uždegimas ir infekcija);
- vėžys;
- vėžys, pažeidžiantis limfinę sistemą;
- melanoma;
- imuninės sistemos sutrikimai, kurie gali pažeisti plaučius, odą ir limfmazgius (dažniausiai pasireiškiantys kaip sarkoidozė);
- vaskulitas (kraujagyslių uždegimas);
- tremoras (drebėjimas);
- neuropatija (nervų sutrikimas);
- 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 (veido patinimas);
- tulžies pūslės uždegimas, tulžies akmenligė;
- kepenų suriebėjimas;
- naktinis prakaitavimas;
- randai;
- nenormalus raumenų irimas;
- sisteminė raudonoji vilkligė (įskaitant odos, širdies, plaučių, sąnarių ir kitų organų sistemų uždegimą);
- miego sutrikimai;
- impotencija;
- uždegimai.

**Reti** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- leukemija (vėžys, pažeidžiantis kraują ir kaulų čiulpus);
- sunki alerginė reakcija su šoku;
- išsėtinė sklerozė;
- nervų sutrikimai (tokie kaip akies nervo uždegimas ir *Guillain-Barre* sindromas, kuris sąlygoja raumenų silpnumą, nenormalius jutimus, dilgčiojimą rankose ir viršutinėje kūno dalyje);
- širdies darbo sustojimas;
- plaučių fibrozė (plaučių audinio surandėjimas);
- žarnyno perforacija (skylė žarnoje);
- hepatitas;
- hepatito B reaktyvacija;
- autoimuninis hepatitas (savo organizmo imuninės sistemos sukeltas kepenų uždegimas);
- odos vaskulitas (odos kraujagyslių uždegimas);
- *Stevens-Johnson* sindromas (ankstyvieji simptomai yra: negalavimas, karščiavimas, galvos skausmas ir išbėrimas);
- veido edema (veido patinimas), susijęs su alergine reakcija;
- daugiaformė eritema (uždegiminis odos išbėrimas);
- į vilkligę panašus sindromas;
- angioneurozinė edema (lokalus odos patinimas);
- lichenoidinė odos reakcija (rausvai violetinis, niežtintis odos išbėrimas).

**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 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 dažni** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- mažas baltųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;
- mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;
- lipidų kiekio kraujyje padidėjimas;
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas.

**Dažni** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- 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 kiekis kraujyje;
- autoantikūnai randami kraujyje;
- mažas kalio kiekis kraujyje.

**Nedažni** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- padidėjęs bilirubino kiekis (kepenų tyrimas iš kraujo).

**Reti** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- 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 Hukyndra**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės, lizdinės plokštelės arba dėžutės po „EXP“ 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 švirkštiklį laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Kitos galimos laikymo sąlygos:

Kai yra reikalinga (pvz., kai Jūs keliaujate), vienas Hukyndra užpildytas švirkštiklis gali būti laikomas 20 °C – 25 °C temperatūroje daugiausia 30 dienų – užtikrinkite, kad jis būtų apsaugotas nuo šviesos.

Kai išimtas iš šaldytuvo švirkštiklis laikomas 20 °C – 25 °C temperatūroje, jis **privalo būti sunaudotas per 30 dienų arba turi būti išmestas**, net ir tuo atveju, jei jis vėl buvo įdėtas į šaldytuvą.

Jūs turite užsirašyti datą, kada švirkštiklis pirmą kartą buvo išimtas iš šaldytuvo, bei datą, kada švirkštiklis turi būti išmestas.

Nevartokite šio vaisto, jei skystis drumstas, pakeitęs spalvą ar jame yra darinių ar dalelių.

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**

### **Hukyndra sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra adalimumabas.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio chloridas, sacharozė, polisorbatas 80, injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis (pH koregavimui), natrio hidroksidas (pH koregavimui).

**Hukyndra išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Hukyndra 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje tiekiamas kaip sterilus 80 mg adalimumabo tirpalas, ištirpintas 0,8 ml injekcinio tirpalo, užpildytoje injekcinėje sistemoje su adata (autoinjektorius), kurioje yra užpildytas stiklinis švirkštas su fiksuota adata ir stūmoklio kamščiu (iš brombutilo gumos). Švirkštiklis yra vienkartinio naudojimo, išmetama, rankinė, mechaninio švirkštimo priemonė.

Kiekvienoje pakuotėje yra 1 arba 3 užpildyti švirkštikliai lizdinėje plokštelėje ir atitinkamai 1 arba 3 alkoholiu suvilgyti tamponai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Hukyndra gali būti tiekiamas užpildytame švirkšte ir (arba) užpildytame švirkštiklyje.

**Registruotojas**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Vokietija

**Gamintojai**

Ivers-Lee CSM  
Marie-Curie-Str.8  
79539 Lörrach  
Vokietija

Alvotech Hf  
Sæmundargata 15-19  
Reykjavik, 102  
Islandija

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

**België/Belgique/Belgien**

EG (Eurogenerics) NV  
Tél/Tel: +32 24797878

**Lietuva**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

**България**

STADA Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 29624626

**Luxembourg/Luxemburg**

EG (Eurogenerics) NV  
Tél/Tel: +32 24797878

**Česká republika**

STADA PHARMA CZ s.r.o.  
Tel: +420 257888111

**Magyarország**

STADA Hungary Kft  
Tel.: +36 18009747

**Danmark**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999

**Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: +356 21337008

**Deutschland**

STADAPHARM GmbH  
Tel: +49 61016030

**Eesti**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

**Ελλάδα**

RAFARM A.E.B.E.  
Τηλ: +30 2106776550

**España**

Laboratorio STADA, S.L.  
Tel: +34 934738889

**France**

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics  
Tél: +33 146948686

**Hrvatska**

STADA d.o.o.  
Tel: +385 13764111

**Ireland**

Clonmel Healthcare Ltd.  
Tel: +353 526177777

**Ísland**

STADA Arzneimittel AG  
Sími: +49 61016030

**Italia**

EG SpA  
Tel: +39 028310371

**Κύπρος**

STADA Arzneimittel AG  
Τηλ: +30 2106664667

**Latvija**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

**Nederland**

Centrafarm B.V.  
Tel.: +31 765081000

**Norge**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999

**Österreich**

STADA Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 136785850

**Polska**

STADA Pharm Sp. z.o.o.  
Tel: +48 227377920

**Portugal**

Stada, Lda.  
Tel: +351 211209870

**România**

STADA M&D SRL  
Tel: +40 213160640

**Slovenija**

Stada d.o.o.  
Tel: +386 15896710

**Slovenská republika**

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.  
Tel: +421 252621933

**Suomi/Finland**

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike  
Puh/Tel: +358 207416888

**Sverige**

STADA Nordic ApS  
Tel: +45 44859999

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

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

Išsami informacija apie šį vaistą, įskaitant vaizdo įrašą, kaip naudoti užpildytą švirkštiklį, pasiekama nuskaičius žemiau arba ant išorinės dėžutės nurodytą QR kodą išmaniuoju telefonu. Ta pati informacija pasiekama šiuo URL adresu: [hukyndrapatients.com](https://hukyndrapatients.com)

Turi būti pridėtas QR kodas

## 7. Naudojimo instrukcijos

### NAUDOJIMO INSTRUKCIJOS

**Hukyndra (adalimumabas) užpildytame švirkštiklyje  
80 mg / 0,8 ml injekcinis tirpalas, leisti po oda**

**Atidžiai perskaitykite naudojimo instrukcijas prieš naudodami Hukyndra vienkartinį užpildytą švirkštiklį.**

#### Prieš injekciją

, prieš pirmą vartojimą, turėtų išmokyti, kaip naudoti Hukyndra vienkartinį užpildytą švirkštiklį.

Jei anksčiau esate naudoję kitą rinkoje esantį adalimumabu užpildytą švirkštiklį, šio švirkštiklio veikimas skiriasi nuo kitų švirkštiklių. Prieš susileisdami vaistą atidžiai perskaitykite instrukcijas, kol suprasite, kaip tinkamai naudoti Hukyndra užpildytą švirkštiklį.

#### Svarbi informacija

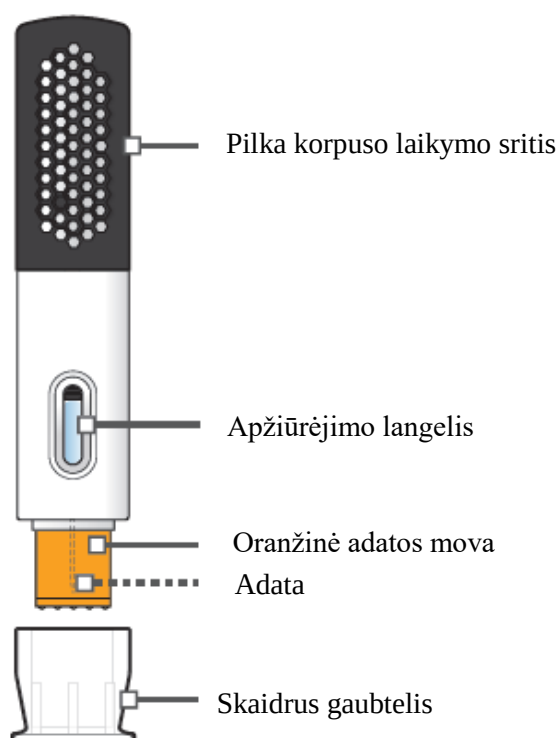
**Nenaudokite** švirkštiklio ir susisiekit su savo gydytoju ar vaistininku, jeigu:

- skystis drumstas, pakeitęs spalvą ar jame yra darinių ar dalelių;
- tinkamumo laikas (EXP) jau pasibaigęs;
- švirkštiklis buvo paliktas tiesioginių saulės spindulių apšviestoje vietoje;
- užpildytas švirkštiklis buvo numestas ar suspaustas.

Nenuimkite skaidraus gaubtelio iki injekcijos. Hukyndra vienkartinį užpildytą švirkštiklį laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Perskaitykite visus instrukcijų puslapius prieš naudodami Hukyndra vienkartinį užpildytą švirkštiklį.

#### **Hukyndra užpildyto švirkštiklio dalys**





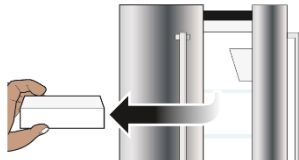
### Kaip laikyti Hukyndra vienkartinį užpildytą švirkštiklį?

Laikykite Hukyndra vienkartinį užpildytą švirkštiklį originalioje dėžutėje, šaldytuve, nuo 2 iki 8 °C temperatūroje. Kai yra reikalinga (pvz., kai Jūs keliaujate), Hukyndra užpildytas švirkštiklis gali būti laikomas 20 °C – 25 °C temperatūroje iki **30 dienų**.

Išsamesnė informacija pateikta pakuotės informacinio lapelio 5 skyriuje.

**1 ŽINGSNIS. Išimkite Hukyndra užpildytą švirkštiklį iš šaldytuvo ir palikite sušilti 20 °C – 25 °C temperatūroje 15–30 minučių iki injekcijos.**

**1a žingsnis.** Išimkite Hukyndra užpildytą švirkštiklį iš šaldytuvo (žr. A pav.).



A pav.

**1b žingsnis.** Palikite Hukyndra užpildytą švirkštiklį 20 °C – 25 °C temperatūroje 15–30 minučių iki injekcijos (žr. B pav.).



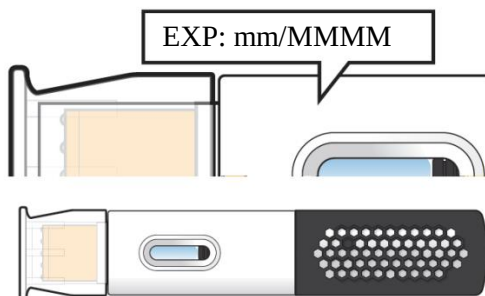
B pav.

- **Nenuimkite** skaidraus gaubtelio, kol Hukyndra užpildytas švirkštiklis nesusils iki 20 °C – 25 °C temperatūros.
- **Nešildykite** Hukyndra užpildyto švirkštiklio jokiais kitais būdais. Pavyzdžiui, **nešildykite** mikrobangų krosnelėje ar karštame vandenyje.
- **Nenaudokite** užpildyto švirkštiklio, jei skystis buvo užšaldytas (net jei jis buvo atšildytas).

**2 ŽINGSNIS. Patikrinkite tinkamumo laiką, pasiruoškite priemones ir nusiplaukite rankas.**

**2a žingsnis.** Patikrinkite tinkamumo laiką Hukyndra užpildyto švirkštiklio etiketėje (žr. C pav.).

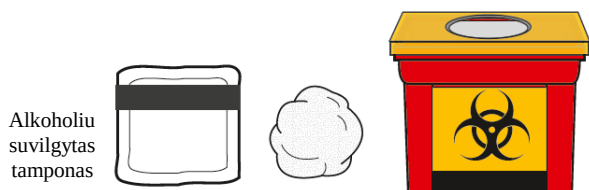
**Nenaudokite** Hukyndra užpildyto švirkštiklio, jei tinkamumo laikas (EXP) pasibaigęs.



C pav.

**2b žingsnis.** Ant švaraus lygaus paviršiaus pasidėkite (D pav.):

- 1 Hukyndra užpildytą švirkštiklį ir alkoholiu suvilgytą tamponą.
- 1 gumulėlį vatos ar tvarsčio (pakuotėje nėra).
- Nepraduriamą aštrių atliekų talpyklę (pakuotėje nėra). Žr. šių naudojimo instrukcijų pabaigoje esantį 9 žingsnį dėl Hukyndra užpildyto švirkštiklio išmetimo (šalinimo).



Alkoholiu  
suvilgytas  
tamponas

D pav.

**2c žingsnis.** Nusiplaukite ir nusisausinkite rankas (žr. E pav.).

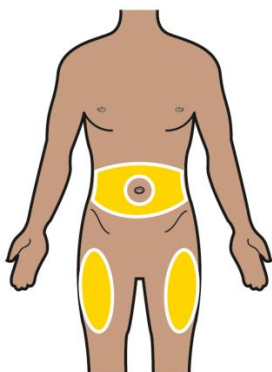


E pav.

**3 ŽINGSNIS. Pasirinkite ir nuvalykite injekcijos vietą.**

**3a žingsnis.** Pasirinkite vietą injekcijai (žr. F pav.):

- priekinėje šlaunies dalyje arba
- ant pilvo, bent 5 cm atstumu nuo bambos;
- bent 3 cm atstumu nuo paskutinės injekcijos vietos.



F pav.

**3b žingsnis.** Alkoholiu suvilgytu tamponu, sukamaisiais judesiais nuvalykite injekcijos vietą (žr. G pav.).



G pav.

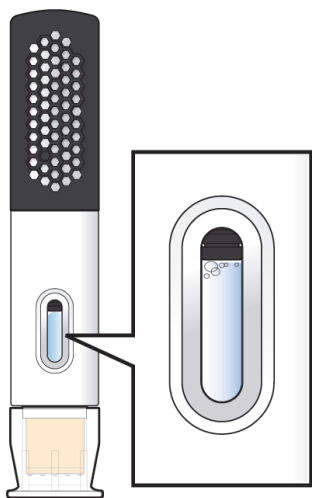
**Neleiskite** per drabužius.

**Neleiskite** į skausmingą, pamėlusią, raudoną, suketėjusią, surandėjusią, su strijomis odą ar vietas, kur yra psoriazinių plokštelių.

#### 4 ŽINGSNIS. Patikrinkite vaistą apžiūrėjimo langelyje.

**4a žingsnis.** Laikykite Hukyndra užpildytą švirkštiklį pilka korpuso suėmimo sritimi aukštyn. Patikrinkite apžiūrėjimo langelį (žr. H pav.).

- Normalu langelyje matyti 1 ar daugiau burbuliukų.
- Įsitinkinkite, kad skystis skaidrus ir bespalvis.



H pav.

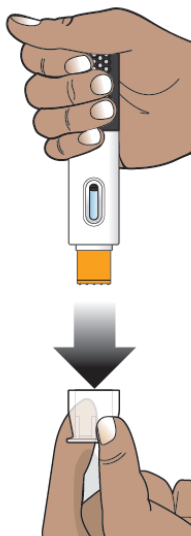
Hukyndra užpildyto švirkštiklio **nenaudokite**, jei skystis drumstas, pakeitęs spalvą ar jame yra darinių ar dalelių.

Hukyndra užpildyto švirkštiklio **nenaudokite**, jei jis buvo nukritęs ar suspaustas.

#### 5 ŽINGSNIS. Nuimkite skaidrų gaubtelį.

**5a žingsnis.** Nuimkite skaidrų gaubtelį, traukdami jį tiesiai (žr. I pav.).

Normalu matyti kelis lašus skysčio, išbėgančius iš adatos.



I pav.

**5b žingsnis.** Gaubtelį išmeskite.

**Nedėkite** skaidraus gaubtelio atgal ant švirkštiklio. Galima pažeisti adatą. Švirkštiklį galima naudoti iškart nuėmus gaubtelį.

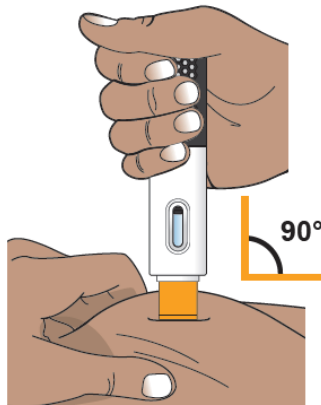
**5c žingsnis.** Apsukite Hukyndra užpildytą švirkštiklį taip, kad oranžinė adatos mova rodytų į injekcijos vietą.

**6 ŽINGSNIS. Suimkite odą ir laikykite Hukyndra užpildytą švirkštiklį virš injekcijos vietos.**

**6a žingsnis.** Suspauskite odą injekcijos vietoje, kad ji iškiltų, ir tvirtai laikykite.

**6b žingsnis.** Oranžinę adatos movą pridėkite statmenai injekcijos vietai (90° kampu) (žr. J pav.).

Švirkštiklį laikykite taip, kad matytumėte apžiūrėjimo langelį.



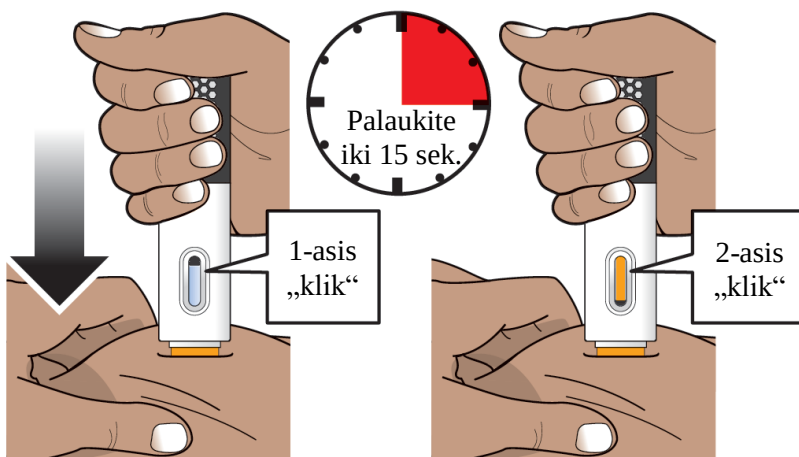
J pav.

**7 ŽINGSNIS. Injekcijos suleidimas.**

**7a žingsnis.** Tvirtai prispauskite švirkštiklį prie injekcijos vietos (žr. K pav.).

- Pirmasis „klik“ garsas praneš apie injekcijos pradžią (žr. K pav.). Po pirmojo „klik“ garso injekcija gali užtrukti iki 15 sekundžių.
- Toliau tvirtai spauskite švirkštiklį prie injekcijos vietos.
- Injekcija baigta, kai oranžinis indikatorius liaujasi judėjęs ir girdite antrąjį „klik“ garsą (žr. L pav.).

**Nepakelkite** nuo injekcijos vietos ir nenustokite spausti injekcijos vietoje, kol neįsitikinsite, kad injekcija baigta.

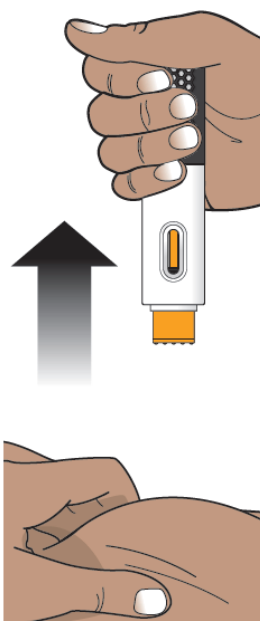


K pav.

L pav.

## 8 ŽINGSNIS. Ištraukite Hukyndra užpildytą švirkštiklį iš odos ir pasirūpinkite oda.

8a žingsnis. Kai injekcija baigta, lėtai atitraukite Hukyndra užpildytą švirkštiklį nuo odos. Oranžinė adatos mova uždengs adatos galiuką (žr. M pav.).



M pav.

Jei injekcijos vietoje pasirodo daugiau nei keli lašai skysčio, susisiekite su gydytoju.

**8b žingsnis.** Atlikus injekciją, ant injekcijos vietos uždėkite gumulėlį vatos ar tvarsčio.

### Netrinkite.

Normalu, kad injekcijos vieta šiek tiek pakraujuoja.

## 9 ŽINGSNIS. Kaip šalinti panaudotą Hukyndra užpildytą švirkštiklį?

**9a žingsnis.** Panaudotas adatas, švirkštikius ir aštrias atliekas išmeskite į aštrioms atliekoms skirtą talpyklę iškart po naudojimo (žr. N pav.)

**Negalima švirkštiklio mesti į buitinių atliekų konteinerį.**

**9b žingsnis.** Adatos gaubtelį, alkoholiu suvilgytą tamponą, vatos gumulėlį ar tvarstį ir pakuotę galima išmesti su buitinėmis atliekomis.



N pav.

Jei neturite aštrių atliekų talpyklės, galite naudoti buitinę atliekų dėžę, kuri:

- pagaminta iš tvirto plastiko;
- gali būti uždaryta tvirtu, nepraduriamu dangčiu, apsaugančiu nuo aštrių atliekų iškritimo,
- naudojant yra vertikali ir stabili;
- sandari;
- tinkamai pažymėta etikete, įspėjančia apie talpyklėje esančias pavojingas atliekas.

Kai Jūsų aštrių atliekų talpyklė yra beveik pilna, vadovaukitės vietiniais nurodymais dėl tinkamo aštrių atliekų talpyklės ištuštinimo.

**Neišmeskite** panaudotos aštrių atliekų talpyklės kartu su buitinėmis atliekomis.

**Neperdirbkite** panaudotos aštrių atliekų talpyklės.