

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hulio 20 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

Adalimumabas – tai rekombinantinis žmogaus monokloninis antikūnas, išgaunamas iš kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelių.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 19,1 mg sorbitolio (E420).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija).

Skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba blyškus rusvai geltonas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Jaunatvinis idiopatinis artritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas

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

Su entezitu susijęs artritas

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

Plokštelinė psoriazė vaikams

Hulio 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.

Krono liga vaikams

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

Vaikų uveitas

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

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

Gydant Hulio optimaliomis dozėmis kartu turi būti skiriami kiti vaistiniai preparatai (pvz., kortikosteroidai ir [ar] imunomodulatoriai).

Dozavimas

Jaunatvinis idiopatinis artritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas nuo 2 metų amžiaus

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

1 lentelė. Hulio dozė pacientams, sergantiems jaunatviniu idiopatiniu poliartritu

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

Turimi duomenys rodo, kad klinikinis atsakas paprastai pasiekiamas per 12 gydymo savaitių. Jei per šį laikotarpį atsakas nebuvo gautas, reikia spręsti, ar tikslinga tęsti gydymą.

Taikant šią indikaciją adalimumabas nėra skirtas vartoti jaunesniems kaip 2 metų amžiaus pacientams.

Hulio gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokių farmacinių formų, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Su entezitu susijęs artritas

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

2 lentelė. Hulio dozė 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.

Hulio gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokių farmacinių formų, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Plokštelinė psoriazė vaikams

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

3 lentelė. Hulio dozė vaikams, sergantiems plokšteline psoriaze

Paciento svoris	Dozavimo režimas
Nuo 15 kg iki < 30 kg	Pradinė 20 mg dozė ir vėliau kas antrą savaitę po 20 mg (pradedant nuo kitos savaitės po pradinės dozės)
≥ 30 kg	Pradinė 40 mg dozė ir vėliau kas antrą savaitę po 40 mg (pradedant nuo kitos savaitės po pradinės dozės)

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

Jei Hulio 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.

Taikant šią indikaciją adalimumabas nėra skirtas vartoti jaunesniems kaip 4 metų amžiaus vaikams.

Hulio gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokių farmacinių formų, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Krono liga vaikams

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

4 lentelė. Hulio dozavimas vaikams, sergantiems Krono liga

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

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

Pacientams, kuriems 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.

Hulio gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokių farmacinių formų, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Vaikų uveitas

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

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

5 lentelė. Hulio 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 Hulio 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 įsotinosios Hulio dozės vartojimą jaunesniems kaip 6 metų vaikams nėra (žr. 5.2 skyrių).

Adalimumabo vartojimas jaunesniems kaip 2 metų pacientams vartoti šiai indikacijai neįteisintas.

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

Hulio gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokių farmacinių formų, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Inkstų ir (arba) kepenų funkcijos nepakankamumas

Adalimumabo poveikis šioms pacientams netirtas. Negalima pateikti rekomendacijų dėl dozių.

Vartojimo metodas

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

Hulio tiekiamas kitokio stiprumo ir kitokių farmacinių formų.

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

Navikų nekrozės faktoriaus (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 adalimumabu būtina atidžiai stebėti dėl infekcijų, įskaitant ir tuberkuliozės. Kadangi adalimumabo eliminacija gali trukti iki keturių mėnesių, todėl visą šį laikotarpį reikėtų tęsti stebėjimą.

Hulio 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, kokcidiodomikozė ar blastomikozė, prieš pradedant gydymą Hulio turi būti apsvarstyta to gydymo rizika ir nauda (žr. *Kitos oportunistinės infekcijos*).

Pacientus, kuriems gydantis adalimumabu 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, Hulio vartojimą laikinai nutraukti. Gydytojai turi būti atsargūs, nusprendę skirti adalimumabą pacientams, kuriems praityje 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 adalimumabu gydomiems pacientams pasireiškiančias sunkias infekcijas, įskaitant sepsį, kurios sukeltos bakterijų, mikobakterijų, invazinių grybelinių, parazitų, virusinių ar kitų oportunistinių infekcijų, tokių kaip listeriozė, legioneliozė ir pneumocistinė infekcija.

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 adalimumabu gydomiems pacientams, įskaitant ir reaktyvacijos bei naujai atsiradusios tuberkuliozės atvejus. Pranešimuose aprašomi plaučių ir ekstrapulmoninės (t.y. diseminuotos) tuberkuliozės atvejai.

Visus pacientus, kuriems numatoma skirti Hulio, 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., paimti tuberkulino

mėginį ir atlikti 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 Hulo (žr. 4.3 skyrių).

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

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

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

Apie profilaktinį prieštuberkuliozinį gydymą taip pat reikia pagalvoti prieš pradedant Hulo 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 nuo aktyvios tuberkuliozės, gydant adalimumabu tuberkuliozė išsivystė vėl.

Pacientams būtina nurodyti, kad kreiptųsi į gydytoją, jeigu vartojant Hulo arba po gydymo šiuo vaistiniu preparatu pasireiškia tuberkuliozinei infekcijai būdingų požymių ir (arba) simptomų (pvz., nepraeinantis kosulys, išsekimas / 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, nedelsiant nutraukti gydymą Hulo. 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 pradedant gydyti adalimumabu, 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 Hulo, 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 Hulo reikia nutraukti ir pradėti veiksmingą priešvirusinį gydymą bei atitinkamą palaikomąjį gydymą.

Neurologiniai reiškiniai

TNF antagonistai, įskaitant ir adalimumabą, retais atvejais siejami su centrinės nervų sistemos demielinizuojančių ligų, įskaitant išsėtinę sklerozę ir optinį neuritą, periferinės nervų sistemos demielinizuojančių ligų, įskaitant *Guillain-Barre* sindromą, klinikinių požymių atsiradimu arba paūmėjimu ir (ar) šioms ligoms būdingų požymių, nustatomų radiografiniais tyrimais, atsiradimu. Gydytojas turėtų gerai pasvarstyti, ar skirti adalimumabą pacientams, kuriems yra ar neseniai atsirado demielinizuojančių centrinės ar periferinės nervų sistemos sutrikimų; pasireiškus kuriam nors iš šių sutrikimų, reikia apsvarstyti Hulio vartojimo nutraukimą. Yra žinomas ryšys tarp vidurinio uveito ir demielinizuojančių centrinės nervų sistemos sutrikimų. Pacientams, sergantiems neinfekciniu viduriniu uveitu, prieš pradedant gydymą Hulio 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 su adalimumabo vartojimu susijusias alergines reakcijas, įskaitant anafilaksiją. Pasireiškus anafilaksinei ar kitokiai sunkiai alerginei reakcijai, Hulio vartojimą reikia 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 navikų, įskaitant limfomą, atvejų 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-antagonistų gydomiems pacientams negalima atmesti galimos limfomų, leukemijos ir kitų piktybinių procesų rizikos.

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

Vaistiniam preparatui jau esant rinkoje, adalimumabą vartojusiems pacientams retai registruota 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 uždegiminei žarnų ligai gydyti kartu vartojo azatioprino ar 6-merkaptopurino. Adalimumabą skiriant kartu su azatioprinu ar 6-merkaptopurinu reikia gerai apsvarstyti galimą pavojų. Hulio gydomiems pacientams paneigti 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 adalimumabą atsirado piktybinis procesas, neatlikta. Todėl būtina imtis

papildomų atsargumo priemonių, jeigu numatoma gydyti šiuos pacientus adalimumabu (žr. 4.8 skyrių).

Prieš pradėdant gydyti Hulo ir gydymo metu visus pacientus, ypač tuos, kurie anksčiau buvo intensyviai gydomi imunosupresantais, ar pacientus, sergančius psoriaze, kuriems buvo skiriamas gydymas psoralenu + ultravioletiniais A spinduliais (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 – sunkia lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) forma, buvo gauta pranešimų apie didesnę piktybinių navikų, dažniausiai plaučių ar galvos bei kaklo srities, atvejų skaičių tarp infliksimabo 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 navikams, reikia atsargiai skirti TNF-antagonistus.

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

Hematologinės reakcijos

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

Vakcinacija

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

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

Pacientai, vartojantys adalimumabą, gali būti skiepijami vakcinomis, išskyrus gyvas vakcinas. Nerekomenduojama skirti gyvų vakcinų (pvz., BCG vakcinos) kūdikiams, turėjusiems kontaktą su adalimumabu *in utero* laikotarpiu 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. Adalimumabą reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra nesunkus širdies nepakankamumas (I/II NYHA klasė). Adalimumabo 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 Hulio reikia nutraukti.

Autoimuniniai procesai

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

Biologinių LMARV ar TNF-antagonistų vartojimas kartu

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

Chirurgija

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

Plonosios žarnos obstrukcija

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

Senyvi pacientai

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

Vaikų populiacija

Žr. anksčiau pateiktą poskyrį „Vakcinacija“.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Sorbitolis

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra sorbitolio (E420). Šio vaistinio preparato negalima vartoti ar duoti pacientams, kuriems nustatytas įgimtas fruktozės netoleravimas (IFN).

Natris

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

Polisorbatas 80

Kiekviename šio vaistinio preparato 20 mg užpildytame švirkšte yra 0,4 mg polisorbato 80, tai atitinka 1,0 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 psoriaziniu 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 adalimumabo vartoti kartu su anakinra (žr. 4.4 skyrių).

Nerekomenduojama adalimumabo vartoti kartu su abataceptu (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterys turi vartoti adekvačią kontracepciją nėštumui išvengti Hulo vartojimo metu ir dar mažiausiai 5 mėnesius po paskutinės 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.

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

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

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

Adalimumabas gali pereiti per placentą į kraujo serumą naujagimiams, kurių motinos nėštumo metu buvo gydytos adalimumabu. Todėl tokiems kūdikiams gali būti didesnis infekcijos pavojus. Kūdikių,

kurie būdami gimdoje buvo paveikti adalimumabo, nerekomenduojama skiepyti gyvomis vakcinomis (pvz., BCG vakcina) 5 mėnesius nuo paskutinės adalimumabo injekcijos motinai nėštumo metu.

Žindymas

Paskelbtuose literatūros šaltiniuose pateikiama ribota informacija apie tai, kad adalimumabas išskiriamas į motinos pieną labai mažomis koncentracijomis. Galimas adalimumabo kiekis motinos piene atitinka nuo 0,1 iki 1 % adalimumabo koncentracijos motinos kraujo serume. Imunoglobulino G baltymai, vartojami per burną, žarnyne yra suskaldomi, todėl jų biologinis prieinamumas yra žemas. Poveikio žindomiems naujagimiams ar kūdikiams nesitikima, todėl adalimumabą galima vartoti žindymo laikotarpiu.

Vaisingumas

Ikiklinikinių duomenų apie adalimumabo poveikį vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

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

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Iki 60 mėnesių ar ilgesnių kontroliuojamų pagrindinių tyrimų ir atviros fazės tyrimų metu adalimumabas buvo tirtas su 9506 pacientais. Į šiuos tyrimus buvo įtraukti pacientai, sergantys reumatoidiniu artritu, su trumpalaike ir užsitęsusia ligos eiga, jaunatviniu idiopatininiu artritu (jaunatviniu idiopatininiu poliartritu ir su entezitu susijusiu artritu), o taip pat pacientai, sergantys ašiniu spondiloartritu (ankilozuojančiu spondilitu, ašiniu spondiloartritu be radiologinių ankilozuojančio spondilito (AS) požymių), psoriazinio artritu, Krono liga, opiniu kolitu, psoriaze, supūliavusiu hidradenitu ir uveitu. Į pagrindinius kontroliuojamus tyrimus buvo įtraukti 6089 pacientai, gavę adalimumabo, ir 3081 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. Prie jų priskiriami ir reti pranešimai apie pancitopeniją, aplazinę anemiją, centrinės ir periferinės nervų sistemos nervų mielininio dangalo nykimo reiškinius bei pranešimai apie vilkligę, su vilklige susijusias būkles ir Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą.

Vaikų populiacija

Paprastai nepageidaujamų reiškinių 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 vaistui patekus į rinką. Reakcijos yra išvardytos žemiau pateiktoje 6 lentelėje pagal organų sistemas ir dažnį: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas ($\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas ($\geq 1/1000$ iki $< 1/100$); retas ($\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$) 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“ (OSK), nurodo, kad daugiau informacijos yra pateikiama 4.3, 4.4 ir 4.8 skyriuose.

6 lentelė. Nepageidaujami reiškiniai

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos *	Labai dažnas	Kvėpavimo takų infekcijos (įskaitant viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų infekciją, pneumoniją, sinusitą, faringitą, nazofaringitą ir herpes viruso sukeltą pneumoniją)
	Dažnas	Sisteminės infekcijos (įskaitant sepsį, kandidamikozę ir gripą), virškinimo trakto infekcijos (įskaitant virusinį gastroenteritą), odos ir minkštųjų audinių infekcijos (įskaitant paronichiją, celiulitą, impetigą, nekrotizuojantį fascitą ir juostinę pūslelinę), ausų infekcijos, burnos ertmės infekcijos (įskaitant <i>herpes simplex</i> , burnos ertmės herpes ir dantų infekcijas), lytinių takų infekcijos (įskaitant vulvovaginalinę grybelinę infekciją), šlapimo takų infekcijos (įskaitant pielonefritą), grybelinės infekcijos, sąnarių infekcijos
	Nedažnas	Neurologinės infekcijos (įskaitant virusinį meningitą), oportunistinės infekcijos ir tuberkuliozė (įskaitant kokcidioidomikozę, histoplazmozę ir <i>mycobacterium avium</i> komplekso infekcijas), bakterinės infekcijos, akių infekcijos, divertikulitas ¹⁾
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų ir cistos, ir polipai)*	Dažnas	Odos vėžys išskyrus melanomą (įskaitant bazalinių ląstelių karcinomą ir plokščialąstelinę karcinomą), gerybinė neoplazma

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
	Nedažnas	Limfoma **, dauginė organų neoplazma (įskaitant krūtų vėžį, plaučių vėžį ir skydliaukės neoplazmą), melanoma **
	Retas	Leukemija ¹⁾
	Dažnis nežinomas	Hepatospleninė T-ląstelių limfoma ¹⁾ , Merkelio ląstelių karcinoma (neuroendokrininė odos karcinoma) ¹⁾ , Kapoši sarkoma
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai*	Labai dažnas	Leukopenija (įskaitant neutropeniją ir agranulocitozę); anemija
	Dažnas	Leukocitozė, trombocitopenija
	Nedažnas	Idiopatinė trombocitopeninė purpura
	Retas	Pancitopenija
Imuninės sistemos sutrikimai*	Dažnas	Padidėjusio jautrumo reakcijos, alergijos (įskaitant sezonines alergijas)
	Nedažnas	Sarkoidozė ¹⁾ , vaskulitas
	Retas	Anafilaksinė reakcija ¹⁾
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažnas	Lipidų kiekio padidėjimas
	Dažnas	Hipokalemija, šlapimo rūgšties kiekio padidėjimas, nenormalus natrio kiekis kraujyje, hipokalcemija, hiperglikemija, hipofosfatemija, dehidratacija
Psichikos sutrikimai	Dažnas	Nuotaikos svyravimai (įskaitant depresiją), nerimas, nemiga

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Nervų sistemos sutrikimai*	Labai dažnas	Galvos skausmas
	Dažnas	Parestezijos (įskaitant hipoesteziją), migrena, nervų šaknelių užspaudimas
	Nedažnas	Galvos smegenų kraujagyslių sutrikimas ¹⁾ , tremoras, neuropatija
	Retas	Išsėtinė sklerozė, mielininio dangalo sutrikimai (pvz., optinis neuritas, <i>Guillain-Barré</i> sindromas) ¹⁾
Akių sutrikimai,	Dažnas	Regėjimo blogėjimas, konjunktyvitas; blefaritas; akių tinimas
	Nedažnas	Diplopija
Ausų ir labirintų sutrikimai	Dažnas	Svaigulys
	Nedažnas	Kurtumas, spengimas ausyse
Širdies sutrikimai*	Dažnas	Tachikardija
	Nedažnas	Miokardo infarktas ¹⁾ , aritmija, stazinis širdies nepakankamumas
	Retas	Širdies sustojimas
Kraujagyslių sutrikimai	Dažnas	Hipertenzija, karščio bangos, hematomos
	Nedažnas	Aortos aneurizma, arterijų okliuzija; tromboflebitas

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai*	Dažnas	Astma, dusulys, kosulys
	Nedažnas	Plaučių embolija ¹⁾ , intersticinė plaučių liga, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, pneumonitas, skystis pleuroje ¹⁾
	Retas	Plaučių fibrozė ¹⁾
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Pilvo skausmas, pykinimas ir vėmimas
	Dažnas	VT kraujavimas, dispepsija, gastroezofaginio reflukso liga, sausumo sindromas
	Nedažnas	Kasos uždegimas, rijimo sutrikimas, veido edema
	Retas	Žarnyno perforacija ¹⁾
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai*	Labai dažnas	Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas
	Nedažnas	Cholecistitas ir tulžies pūslės akmenligė, kepenų steatozė, bilirubino kiekio padidėjimas
	Retas	Hepatitas, hepatito B reaktyvacija ¹⁾ , autoimuninis hepatitas ¹⁾
	Dažnis nežinomas	Kepenų nepakankamumas ¹⁾

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas	Bėrimas (įskaitant ir besilupantį bėrimą)
	Dažnas	Psoriazės pablogėjimas arba naujas proveržis (įskaitant delnų ir pėdų pustulinę žvynelinę) ¹⁾ , dilgėlinė, kraujosruvos (įskaitant ir purpurą), dermatitas (įskaitant egzema), nagų lūžinėjimas, padidėjęs prakaitavimas, alopecija ¹⁾ , niežulys
	Nedažnas	Naktinis prakaitavimas, randai
	Retas	Daugiaformė eritema ¹⁾ , Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas ¹⁾ , angioneurozinė edema ¹⁾ , odos vaskulitas ¹⁾ , lichenoidinė odos reakcija ¹⁾
	Dažnis nežinomas	Dermatomiozito simptomų pablogėjimas ¹⁾
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas	Kaulų ir raumenų skausmai
	Dažnas	Raumenų spazmai (įskaitant kraujo kreatinfosfokinazės kiekio padidėjimą)
	Nedažnas	Rabdomiolizė, sisteminė raudonoji vilkligė
	Retas	Į vilkligę panašus sindromas ¹⁾
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažnas	Inkstų funkcijos nepakankamumas, hematurija
	Nedažnas	šlapinimasis naktį
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Nedažnas	Erekcijos sutrikimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai*	Labai dažnas	Injekcijos vietos reakcija (įskaitant injekcijos vietos eritemą)
	Dažnas	Krūtinės skausmas, edema, karščiavimas ¹⁾
	Nedažnas	Uždegimas

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Tyrimai*	Dažnas	Koaguliacijos ir kraujavimo laiko sutrikimai (įskaitant pailgėjusį aktyvintą dalinį tromboplastino laiką), teigiami autoantikūnų tyrimai (įskaitant antikūnus prieš dvigrandę DNR), laktatdehidrogenazės kiekio kraujyje padidėjimas
	Dažnis nežinomas	Padidėjęs kūno svoris ²
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Dažnas	Pablogėjęs gijimas

* platesnė informacija pateikta 4.3, 4.4 ir 4.8 skyriuose

** įskaitant atvirus tęstinius tyrimus

1) įskaitant duomenis gautus iš spontaninių pranešimų

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

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 vartojusiems adalimumabą 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 gydytiems adalimumabu ir 0,03 atvejo per paciento metus vartojusiems placebą ir aktyvią kontrolę pacientams.

Kontroliuojamų ir atvirų suaugusiųjų ir vaikų tyrimų, atliktų su adalimumabu, metu buvo stebėtos sunkios infekcijos (įskaitant mirtinas infekcijas, kurios pasitaikė retai), taip pat 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, 249 pediatriiniams pacientams per 655,6 paciento metų piktybinių navikų nebuvo stebėta. Be to, Krono liga sergantiems vaikams atlikto adalimumabo tyrimo metu 192 vaikams per 498,1 paciento metų nebuvo stebėta jokių piktybinių susirgimų. Vaikams, sergantiems lėtine plokšteline psoriaze, atlikto adalimumabo tyrimo metu 77 pacientams vaikams per 80,0 paciento metų nebuvo stebėta jokių piktybinių ligų. Uveitu sergantiems vaikams atlikto adalimumabo tyrimo metu 60 vaikų per 58,4 paciento metų nebuvo stebėta jokių piktybinių susirgimų.

Vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu reumatoidiniu artritu, ankilozuojančiu spondilitu, ašiniu spondiloartritu be radiologinių AS požymių, psoriazinio artritu, psoriaze, supūliavusiu hidradenitu, Krono liga, opiniu kolitu ir uveitu sergantys suaugę pacientai dalyvavo pagrindiniuose bent 12 savaičių trukmės adalimumabo tyrimuose, kurių kontroliuojamųjų dalių metu stebėtas nelimfominių piktybinių navikų arba nemelanominio odos vėžio dažnis buvo (95 % pasikliautinasis intervalas) 6,8 (4,4; 10,5) per 1 000 paciento metų, tarp 5 291 adalimumabu gydomų pacientų, lyginant su dažniu 6,3 (3,4; 11,8) per 1 000 paciento metų tarp 3 444 kontrolinės grupės pacientų (vidutinė gydymo adalimumabu trukmė buvo 4,0 mėnesiai, o kontrolinės grupės pacientų – 3,8 mėnesio). Nemelanominio odos vėžio dažnis (95 % pasikliautinasis intervalas) buvo 8,8 (6,0; 13,0) per 1 000 paciento metų 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 testinių tyrimų, kurių vidutinė trukmė yra maždaug 3,3 metų, duomenis, įskaitant 6 427 pacientus ir daugiau kaip 26 439 paciento gydymo metų, stebėtas kitokių, nei limfoma, piktybinių navikų ir nemelanominio odos vėžio dažnis buvo apie 8,5 per 1 000 paciento metų. Stebėtas nemelanominio odos vėžio dažnis yra apie 9,6 per 1 000 paciento metų, o limfomų dažnis yra apie 1,3 per 1 000 paciento metų.

Įdiegus 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 vaistinis preparatas pateko 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 dviem 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 psoriazinio artritu sergantiems pacientams, kurių liga buvo kontroliuojama nuo 4 iki 104 savaičių, ALT koncentracijos 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 idiopatinio poliartritu, ir 6–17 metų pacientais, sergančiais su entezitu susijusiu artritu, ALT koncentracijos padidėjimas $\geq 3 \times \text{VNR}$ pasireiškė 6,1 % adalimumabu gydytų pacientų ir 1,3 % kontroliniu metodu gydytų pacientų. Dauguma atvejų ALT padidėjo tuomet, kai kartu buvo skiriama metotreksato. 3 fazės adalimumabo tyrimuose pacientams, sergantiems jaunatviniu idiopatinio poliartritu, kurių amžius buvo nuo 2 iki < 4 metų, ALT koncentracijos padidėjimo $\geq 3 \times \text{VNR}$ nenustatyta.

Krono liga ir opinis kolitas sergantiems pacientams, kurių liga buvo kontroliuojama nuo 4 iki 52 savaitių, atliktų kontroliuojamų III fazės adalimumabo klinikinių tyrimų metu. ALT padidėjimas $\geq 3 \times \text{VNR}$ pasireiškė 0,9 % adalimumabu gydytų pacientų ir 0,9 % kontroliniu metodu gydytų pacientų.

Krono liga sergantiems vaikams atlikus III fazės adalimumabo tyrimą, 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 savaitių, ALT $\geq 3 \times \text{VNR}$ padidėjo 2,6 % (5 iš 192) pacientų, 4 iš kurių pradžioje buvo kartu taikomas gydymas imunosupresantais.

Plokšteline psoriaze sergantiems pacientams atlikus kontroliuojamus III fazės adalimumabo klinikinius tyrimus, kai tyrimo palyginamasis laikotarpis truko nuo 12 iki 24 savaitių, 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, III fazės adalimumabo tyrimo metu ALT aktyvumo padidėjimo $\geq 3 \times \text{VNR}$ nepastebėta.

Kontroliuojamuose adalimumabo tyrimuose (kai pradinė dozė 80 mg 0 savaitę, o vėliau skiriama po 40 mg kas antrą savaitę, pradedant nuo 1 savaitės) suaugusiems pacientams, sergantiems uveitu, vartojant adalimumabą arba placebo iki 80 savaitių, ekspozicijos medianai esant 166,5 dienos, kai buvo skiriamas adalimumabas, ir 105,0 dienos, kai buvo skiriamas placebo, ≥ 3 kartus viršutinę normos ribą viršijantis ALT padidėjimas nustatytas 2,4 % adalimumabu gydytų pacientų ir 2,4 % pacientų iš kontrolinės grupės.

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

Kartu skiriamas gydymas azatioprinu / 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 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-α*) inhibitoriai. ATC kodas: L04AB04.

Hulio yra panašus biologinis vaistinis preparatas. Išsami informacija pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje: <http://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 $IC_{50} = 0,1-0,2$ nm), kiekio pokyčius.

Farmakodinaminis poveikis

Po gydymo adalimumabu pastebėta, kad greitai mažėja ūminės fazės uždegimo reaktantų (C reaktyviojo baltymo (CRB) ir eritrocitų nusėdimo greičio (ENG)) bei serumo citokinų (IL-6) kiekis 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 rodikliai.

Po gydymo adalimumabu CRB koncentracijos greitas mažėjimas buvo stebimas jaunatviniu idiopatininiu poliartritu, Krono liga, opinio kolito ir supūliavusiu hidradenitu sergantiems pacientams. Krono liga sergantiems pacientams buvo stebimas žarnyne esančių ląstelių, išskiriančių uždegiminius žymenis, skaičiaus sumažėjimas, įskaitant reikšmingą TNFα 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 3 000 pacientų. Adalimumabo veiksmingumas ir saugumas buvo vertinamas penkių randomizuotų, dvigubai koduotų ir gerai kontroliuojamų tyrimų metu. Kai kurie iš jų buvo gydyti iki 120 mėnesių.

I A tyrimo metu tirtas 271 pacientas (≥ 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 (≥ 18 metų), kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus reumatoidinis artritas, kuriems gydymas bent vienu ligą modifikuojančiu vaistiniu preparatu nuo reumato buvo neefektyvus. 20 mg ar 40 mg adalimumabo dozė buvo švirkščiama 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 vaistinių preparatų nuo reumato.

III RA tyrimo metu vertinta 619 pacientų (≥ 18 metų), kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus reumatoidinis artritas ir kuriems nebuvo adekvataus atsako į 12,5 – 25 mg metotreksato dozę arba, kurie netoleravo 10 mg dozės, vartojamos kas savaitę. Šiame tyrime dalyvavo 3 pacientų grupės. Pirmajai grupei kiekvieną savaitę 52 savaites buvo leidžiamos placebo injekcijos. Antrajai grupei kiekvieną savaitę 52 savaites buvo leidžiamos 20 mg adalimumabo injekcijos. Trečiajai grupei kas antrą savaitę buvo leidžiamos 40 mg adalimumabo injekcijos, o kitomis savaitėmis – placebo injekcijos. Pasibaigus pirmosioms 52 savaitėms 457 pacientai buvo įtraukti į atvirą išplėstinės fazės tyrimą, kai 40 mg adalimumabo / metotreksato (MTX) buvo skiriama iki 10 metų kas antrą savaitę.

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

Pagrindinis I, II ir III RA tyrimų tikslas ir antrinis IV RA tyrimo tikslas buvo nustatyti pacientų dalį (procentais), kuriems pasiekiamas Amerikos reumatologijos draugijos (angl. *American College of Rheumatology*, ACR 20) atsakas 24-ąją ar 26-ąją savaitę. Pagrindinis V RA tyrimo tikslas buvo nustatyti pacientų dalį (procentais), kuriems ACR 50 atsakas pasiekiamas 52-ąją savaitę. III ir V RA tyrimai turėjo papildomus pagrindinius tikslus – 52-ąją savaitę įvertinti ligos progresavimo lėtėjimą (nustatytą remiantis rentgeno tyrimais). III RA tyrimo pagrindinis tikslas taip pat buvo nustatyti pakitusią gyvenimo kokybę.

ACR atsakas

Adalimumabu gydytų pacientų dalis, 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 procentas)

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

^a I RA tyrimas praėjus 24 savaitėms, II RA tyrimas praėjus 26 savaitėms ir III RA tyrimas praėjus 24 ir 52 savaitėms

^b 40 mg adalimumabo skiriama kas antrą savaitę

^c 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 atviro tęstinio tyrimo metu dauguma pacientų, kuriems buvo ACR atsakas, atsaką išlaikė iki 10 metų. Iš 207 pacientų, kurie buvo atsitiktinai paskirti gauti 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę, 114 gydymas adalimumabu buvo tęsiamas 5 metus po 40 mg kas antrą savaitę. Iš jų 86 pacientams (75,4 %) buvo ACR 20 atsakas; 72 pacientams (63,2 %) – ACR 50, ir 41 pacientams (36 %) – ACR 70. Iš 207 pacientų, 81 gydymas adalimumabu buvo tęsiamas 10 metų po 40 mg kas antrą savaitę. Iš jų 64 pacientams (79,0 %) buvo ACR 20 atsakas; 56 pacientams (69,1 %) – ACR 50, ir 43 pacientams (53,1 %) – ACR 70.

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 praėjus vos 1–2 savaitėms nuo gydymo pradžios pasiekė statistiškai reikšmingą ACR 20 ir 50 atsaką lyginant su placebo.

V RA tyrimo su ankstyvu reumatoidiniu artritu sergančiais pacientais, kurie anksčiau nebuvo gydyti metotreksatu, metu, po gydymo adalimumabu ir metotreksatu, ACR atsakas buvo greitesnis ir reikšmingai stipresnis 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 tyrime (pacientų procentinė dalis)

Atsakas	MTX n = 257	Adalimumabas n = 274	Adalimumabas / MTX n = 268	p-reikšmė ^a	p-reikšmė ^b	p-reikšmė ^c
ACR 20						
52 savaitė	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	< 0,001	0,043
104 savaitė	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
52 savaitė	45,9 %	41,2 %	61,6 %	< 0,001	< 0,001	0,317
104 savaitė	42,8 %	36,9 %	59,0 %	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
52 savaitė	27,2 %	25,9 %	45,5 %	< 0,001	< 0,001	0,656
104 savaitė	28,4 %	28,1 %	46,6 %	< 0,001	< 0,001	0,864
^a p reikšmė yra atliekant <i>Mann-Whitney</i> U testą gautų metotreksato monoterapijos ir bendros adalimumabo / metotreksato kombinuoto gydymo, naudojant <i>Mann-Whitney</i> U testą. ^b p-reikšmė iš porinio adalimumabo monoterapijos palyginimo su adalimumabo / metotreksato kombinuoto gydymo, naudojant <i>Mann-Whitney</i> U testą. ^c p-reikšmė iš porinio adalimumabo monoterapijos palyginimo su metotreksato monoterapija, naudojant <i>Mann-Whitney</i> U testą.						

Atvirojoje V RA tyrimo tęstinėje fazėje ACR atsako dažniai išliko, stebint iki 10 metų laikotarpiu. Iš 542 pacientų, kuriems atsitiktiniu būdu buvo paskirta 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę, 170 gydymas adalimumabu buvo tęsiamas 10 metų po 40 mg kas antrą savaitę. Tarp jų, 154 (90,6 %) pacientai turėjo ACR 20 atsaką; 127 pacientai (74,7 %) pasiekė ACR 50 atsaką; ir 102 pacientai (60,0 %) pasiekė ACR 70 atsaką.

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 / metotreksato deriniu, kurie perėjo į atvirojo tyrimo tęstinę fazę, 10 metų gydymą adalimumabu užbaigė 171 asmuo. 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 šeštą ir dvyliktą 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 pacientams iš 207, nuo pradžių gydytiems 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę, buvo atlikti radiologiniai tyrimai. Iš jų, 40 pacientams nenustatyta struktūrinio pažeidimo progresavimo lyginant su pradiniais duomenimis, apibūdinamo, kaip 0,5 ar mažesnis modifikuoto BSI pokytis.

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

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

^a metotreksatas

^b 95 % pasikliautinis intervalas, kai skaičiuojamas metotreksato ir adalimumabo indeksų pokytis.

^c Remiantis „rank“ analize

^d Sąnarinio tarpo susiaurėjimas (angl. *Joint Space Narrowing, JSN*)

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 n = 257 (95 % pasikliautinis intervalas)	Adalimumabas n = 274 (95 % pasikliautinis intervalas)	Adalimumabas / MTX n = 268 (95 % pasikliautinis intervalas)	p-reikšmė ^a	p-reikšmė ^b	p-reikšmė ^c
Bendras <i>Sharp</i> indeksas	5,7 (4,2–7,3)	3,0 (1,7–4,3)	1,3 (0,5–2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Erozijų indeksas	3,7 (2,7–4,7)	1,7 (1,0–2,4)	0,8 (0,4–1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
STS indeksas	2,0 (1,2–2,8)	1,3 (0,5–2,1)	0,5 (0–1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a p reikšmė yra atliekant *Mann-Whitney U* tyrimą gautų metotreksato monoterapijos ir bendros adalimumabo / metotreksato kombinuoto gydymo, naudojant *Mann-Whitney U* testą.

^b p-reikšmė iš porinio adalimumabo monoterapijos palyginimo su adalimumabo / metotreksato kombinuoto gydymo, naudojant *Mann-Whitney U* testą.

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

Po 52 ir 104 gydymo savaičių, pacientų be progresavimo (pasikeitimas nuo pradinės reikšmės pagal modifikuotą bendrąjį *Sharp* indeksą $\leq 0,5$) 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 radiografinius tyrimus nebuvo nustatytas progresavimas, proporcijos buvo 31,3 %, 23,7 % ir 36,7 %.

Gyvenimo kokybė ir fizinė funkcija

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė ir fizinė funkcija buvo vertinama naudojant Sveikatos vertinimo klausimyną (*Health Assessment Questionnaire [HAQ]*) neįgalumo indeksą keturių originalių pakankamų ir gerai kontroliuojamų tyrimų metu. Tai buvo iš anksto nustatytas pagrindinis 52 savaitių III RA tyrimo tikslas. Vartojant visas adalimumabo dozes (visus dozavimo režimus) šių keturių tyrimų metu lyginant su placebo nuo pradinio lygio iki 6 mėn. statistiškai reikšmingai daugiau pagerėjo HAQ neįgalumo indeksas, 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 (*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 per tą laikotarpį pagerėjimas išliko.

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 suaugusiesiems

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo tiriamas atsitiktinės atrankos dvigubai koduotuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo lėtine plokšteline psoriaze (apima ≥ 10 % kūno paviršiaus ploto (KPP), o PPSI yra ≥ 12 arba ≥ 10) sergantys suaugę pacientai, kuriems buvo numatoma skirti sisteminį gydymą ar fototerapiją. 73 % I ir II psoriazės tyrimuose dalyvavusių pacientų anksčiau buvo skirtas sisteminis gydymas ar fototerapija. Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas taip pat buvo tiriami 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.

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 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 bendro gydytojo vertinimo (angl. *Physician Global Assessment*, PGA) skalės rodiklis svyravo nuo „vidutinio“ (įskaitant 53 % tiriamųjų) 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 testinį tyrimą, kur adalimumabas buvo skiriamas dar bent 108 papildomas savaites.

I ir II psoriazės tyrimų metu pagrindinis vertinimo kriterijus 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

	Placebas N = 398 n (%)	Adalimumabas 40 mg kas antrą savaitę* N = 814 n (%)
≥ PPSI 75 ^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PPSI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: Aiškus / minimalus	17 (4,3)	506 (62,2) ^b
^a PPSI75 atsaką pasiekusių pacientų procentinė dalis apskaičiuota kaip pagal centrą pakoreguotas dažnis		
^b p < 0,001, adalimumabą lyginant su placebo		
* kas antrą savaitę		

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

	Placebas N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Adalimumabas 40 mg kas antrą savaitę N = 108 n (%)
≥ PPSI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PPSI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: Aiškus / minimalus	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}
^a p < 0,001 adalimumabą lyginant su placebo			
^b p < 0,001 adalimumabą lyginant su metotreksatu			
^c p < 0,01 adalimumabą lyginant su placebo			
^d p < 0,05 adalimumabą lyginant su metotreksatu			

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 testinio tyrimo metu. Po 108-ų papildomų testinio 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 veiksmingumo, 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 testinio tyrimo savaitių (iš viso 160 savaitių) buvo atitinkamai 69,6 % ir 55,7 %.

347 pacientai, kuriems buvo gautas stabilus atsakas, dalyvavo gydymo nutraukimo ir pakartotinio gydymo vertinime atviro tęstinio tyrimo metu. Gydymo nutraukimo periodu psoriazės simptomai atsinaujino, laiko iki ligos paūmėjimo (sumažėjo PGA iki vidutinio ar blogesnio) mediana buvo maždaug 5 mėnesiai. Nei vienas iš šių pacientų nepatyrė staigaus ligos paūmėjimo nutraukimo periodu. Iš viso 76,5 % (218 iš 285) pacientų, kurie pateko į pakartotinio gydymo periodą, pasiekė „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 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 lyginamas adalimumabo ir placebo veiksmingumas bei saugumas 72 pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkia lėtine plokšteline psoriaze bei plaštakų ir (arba) pėdų psoriaze. Pacientams buvo skiriama pradinė 80 mg adalimumabo dozė, vėliau – po 40 mg dozė kas antrą savaitę (pradedant po vienos savaitės nuo pradinės dozės skyrimo) arba placebo 16 savaitių. 16 savaitę pagal PGA (*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 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

Vertinimo kriterijus	16 savaitė Kontroliuojama placebo		26 savaitė Kontroliuojama placebo		52 savaitė Atviras vartojimas
	Placebas N = 108	Adalimumabas 40 mg kas antrą savaitę N = 109	Placebas N = 108	Adalimumabas 40 mg kas antrą savaitę N = 109	Adalimumabas 40 mg kas antrą savaitę N = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F aiškus / minimalus ir ≥ 2 balų pagerėjimas (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Viso nago NAPSI procentinis pokytis (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a $p < 0,001$, 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 1 500 pacientų, sergančių vidutinio sunkumo ar sunkia Krono liga (Krono ligos aktyvumo indeksas (angl. *Crohn's Disease Activity Index* [CDAI]) ≥ 220 ir ≤ 450) atsitiktinės atrankos, dvigubai koduotuose, 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 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 ≥ 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. Pasiekta klinikinė remisija ir atsakas (pacientų procentas)

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

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

* p < 0,001

** p < 0,01

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

CD III tyrimo 4-ąją savaitę 58 % (499/854) pacientų buvo gautas klinikinis atsakas ir jų duomenys vertinti pirminės analizės metu. Iš tų, kuriems buvo gautas klinikinis atsakas 4-ąją savaitę, 48 % buvo anksčiau gydyti 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 procentas)

	Placebas	40 mg adalimumabo kas antrą savaitę	40 mg adalimumabo kas savaitę
26 savaitė	N = 170	N = 172	N = 157
Klinikinė remisija	17 %	40 %*	47 %*
Klinikinis atsakas (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pacientai, kuriems remisija išsilaiko ≥ 90 dienų be steroidinių preparatų ^a	3 % (2 iš 66)	19 % (11 iš 58)**	15 % (11 iš 74)**
56 savaitė	N = 170	N = 172	N = 157
Klinikinė remisija	12 %	36 %*	41 %*
Klinikinis atsakas (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Pacientai, kuriems remisija išsilaiko ≥ 90 dienų be steroidinių preparatų ^a	5 % (3 iš 66)	29 % (17 iš 58)*	20 % (15 iš 74)**

* p < 0,001 adalimumabą lyginant su placebo poromis pagal santykį

** p < 0,02 adalimumabą lyginant su placebo poromis pagal santykį

^a Iš pradžių gydytų kortikosteroidais

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).

117/276 pacientų iš I CD (*Crohn's disease*) 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 adalimumabą 80/40 mg ir 160/80 mg atsitiktiniu būdu vartoti paskirtų 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.

Suaugusiųjų 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 laikytasi privalomo dozės mažinimo grafiko, pagal kurį iki 15 savaitės kortikosteroidų vartojimas visai nutraukiamas.

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.

Pagrindinis abiejų tyrimų vertinimo kriterijus 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. 16 lentelę). Abu tyrimai parodė ankstyvą ir ilgalaikį adalimumabo poveikį, *palyginti su* placebo, vertinant gydymo nesėkmės dažnį (žr. 1 pav.).

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

Analizė Gydymas	N	Nesėkmė N (%)	Laiko iki nesėkmės mediana (mėnesiai)	HR ^a	HR PI 95 % ^a	p reikšmė ^b
Laikas iki gydymo nesėkmės 6 savaitę ar vėliau tyrime UV I						
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 vėliau tyrime UV II						
Pirminė analizė (ITT)						
Placebas	111	61 (55,0)	8,3	–	–	–
Adalimumabas	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

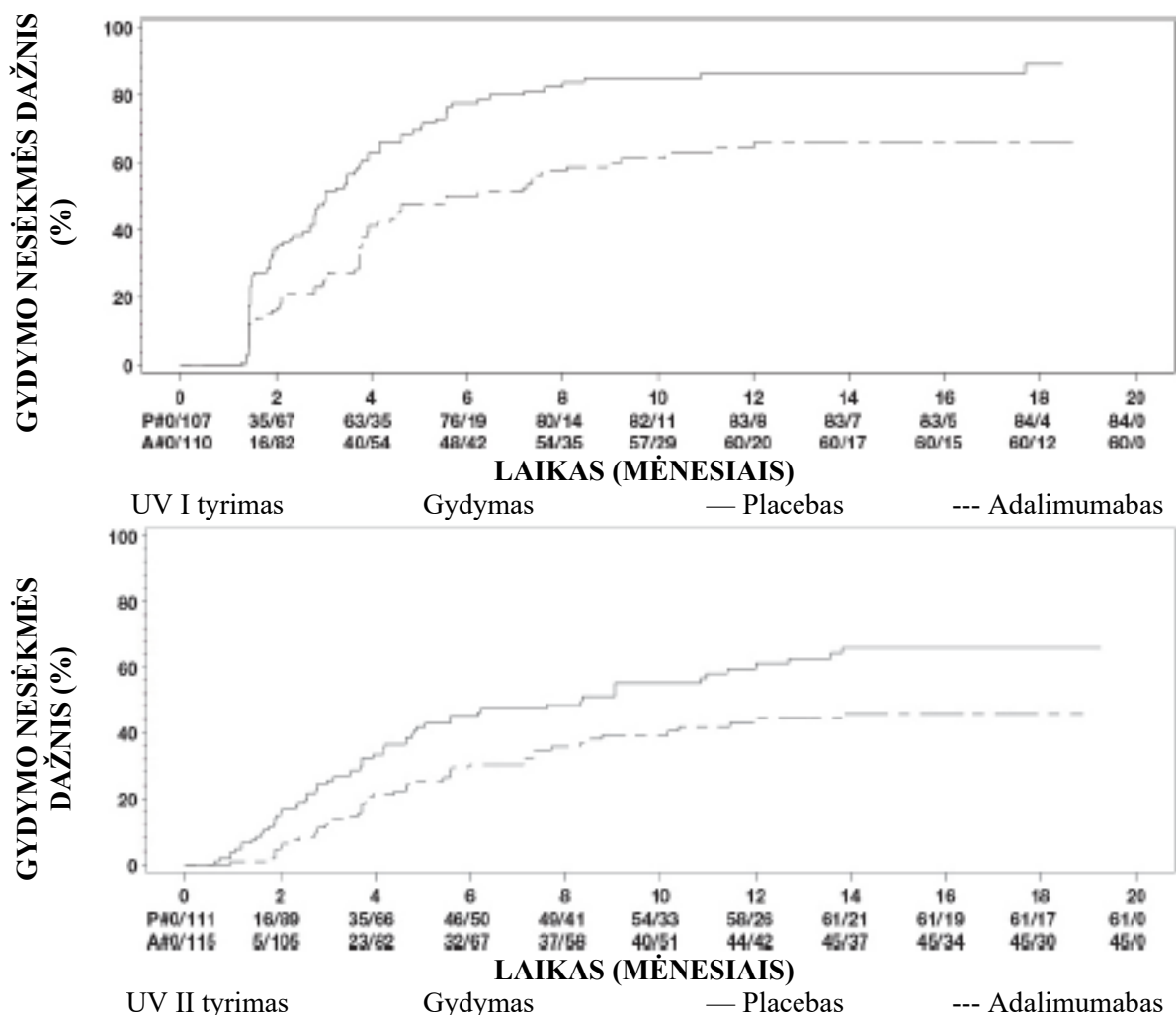
Pastaba: Gydymo nesėkmė 6 savaitę ar vėliau (tyrime UV I) arba 2 savaitę ar vėliau (tyrime UV II) buvo laikoma įvykiu. Gydymo nutraukimas dėl kitų priežasčių nei gydymo nesėkmė nutraukimo metu buvo ribojamas.

^a adalimumabo rizikos santykis lyginant su placebo iš proporcinės rizikos regresijos, gydymą laikant veiksnium.

^b dvipusė *P* reikšmė iš „Log rank“ testo.

^c NE = neįvertinta. Įvykiai užfiksuoti mažiau nei pusei rizikos grupės dalyvių.

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# = placebo (įvykių kiekis / rizikos grupės narių kiekis); A# = adalimumabas (įvykių kiekis / rizikos grupės narių kiekis).

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 %) 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 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 anksčiau nei 78 savaitę, 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

Prieš adalimumabą veikiančių antikūnų susidarymas yra susijęs su klirensu padidėjimu ir adalimumabo efektyvumo sumažėjimu. Akivaizdžios koreliacijos tarp antiadalimumabo antikūnų buvimo ir nepageidaujamo poveikio pasireiškimo nėra.

Kadangi imunogeniškumo analizė paremta specifiškumu preparatui, todėl negalima lyginti antikūnų, nukreiptų prieš kitus preparatus, kiekių.

Vaikų populiacija

Jaunatvinis idiopatinis artritas (JIA)

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas (JIpA)

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

JIpA I

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo tiriami atliekant daugiacentrį atsitiktinės atrankos dvigubai koduotą paralelinių grupių tyrimą, kuriame dalyvavo 171 JIA poliartritu sergantis vaikas (nuo 4 iki 17 metų amžiaus). Atvirojoje įvadinėje fazėje (OL-LI) pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes: gydomus MTX (metotreksatu) ir negydomus MTX. Pacientai, kurie pateko į negydytą MTX grupę, niekada nebuvo gavę MTX arba gydymą MTX buvo nutraukę bent 2 savaites prieš pradedant adalimumabo vartojimą. Nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU) ir/arba prednizono ($\leq 0,2$ mg/kg/parą ar daugiausiai 10 mg/parą) dozės nebuvo keistos. Atvirosios įvadinės fazės metu visi pacientai 16 savaitių kas antrą savaitę gavo nuo 24 mg/m² iki 40 mg (maksimaliai) adalimumabo. Pacientų susiskirstymas pagal amžių ir minimalios, vidutinės ar maksimalios dozės gavimą atvirosios 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/m² iki maksimalios 40 mg dozės, arba placebo kas antrą savaitę dar 32 savaites arba iki tol, kol liga paūmėja. Ligos paūmėjimas buvo apibrėžiamas kaip

≥ 30 % pablogėjimas nuo pradinio lygio ≥ 3 iš 6 pagrindinių pediatriinių ACR kriterijų, ≥ 2 aktyvūs sąnariai ir jei > 30 % pagerėjo nedaugiau nei 1 iš 6 kriterijų. Po 32 savaičių, arba ligai paūmėjus, pacientai galėjo būti įtraukti į atvirą tyrimo pratęsimo fazę.

18 lentelė. Pediatriinio ACR 30 atsakas JIA tyrimo metu

Grupės	MTX		Be MTX	
Fazė				
OL-LI 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 ^a (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) ^b	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) ^c
Vidutinis laikas iki ligos paūmėjimo	> 32 savaitės	20 savaičių	> 32 savaitės	14 savaičių

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

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Tarp tų, kuriems atsakas pasireiškė 16-ąją savaitę (n = 144), Pediatric ACR 30/50/70/90 atsakas išliko iki šešerių metų tiems, kurie tyrime buvo gydomi adalimumabu. Viso 19 pacientų, iš jų 11 iš pradinės 4–12 metų amžiaus grupės ir 8 iš 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/m² kūno paviršiaus ploto (KPP) vienkartinės poodinės adalimumabo injekcijos dozes kas antrą savaitę, neviršijant maksimalios 20 mg vienkartinės dozės. Tyrimo metu dauguma pacientų kartu taip pat vartojo MTX, o kortikosteroidų arba NVNU vartojo mažiau pacientų.

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

Su entezitu susijęs artritas

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo tiriami atliekant daugiacentrį atsitiktinės atrankos, dvigubo kodavimo tyrimą, kuriame dalyvavo 46 vidutinio sunkumo su entezitu susijusiu artritu sergantys vaikai (nuo 6 iki 17 metų amžiaus) Pacientai atsitiktiniu būdu 12 savaičių kas antrą savaitę gavo adalimumabo, skiriant jo 24 mg/m² kūno paviršiaus ploto iki maksimalios 40 mg dozės, arba

placebą. Po dvigubo kodavimo laikotarpio sekė atviras tyrimo laikotarpis, kurio metu pacientams buvo skiriama po 24 mg/m² kūno paviršiaus ploto adalimumabo dozė iki maksimalios 40 mg dozės kas antrą savaitę, sušvirkščiant po oda, iki papildomų 192 savaitių. Pagrindinis vertinimo kriterijus buvo procentinis pokytis nuo pradinio įvertinimo 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 placebo 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 %) adalimumabą vartojusių pacientų, kurie liko dalyvauti tyrime. Nors duomenys nebuvo statistiškai reikšmingi, daugumai pacientų buvo pastebėtas klinikinis antrinių vertinimo kriterijų, tokių, kaip entezito pažeistų sričių, jautrių sąnarių skaičiaus, patinusių sąnarių skaičiaus, Pediatrico ACR 50 atsako ir Pediatrico 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 (pagal bendrąjį gydytojo įvertinimą (angl. *Physicians Global Assessment – PGA*) apibrėžta ≥ 4 balais arba kai įtraukta > 20 % kūno paviršiaus ploto arba > 10 % kūno paviršiaus ploto su labai storais pakenkimais, arba kai psoriazės ploto ir sunkumo indeksas (PPSI) (angl. *Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 20 ar ≥ 10 , esant kliniškai reikšmingam veido, lytinių organų arba plaštakų / pėdų pakenkimui), kuriems liga buvo nepakankamai kontroliuojama vietiniu gydymu ir gydymu saulės spinduliais ar fototerapija.

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

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

	MTX^a N = 37	Adalimumabas 0,8 mg/kg kūno svorio kas antrą sav. N = 38
PPSI 75 ^b	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: Aiškus / minimalus ^c	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)
^a MTX = metotreksatas ^b P = 0,027, adalimumabas 0,8 mg/kg, lyginant su MTX ^c P = 0,083, adalimumabas 0,8 mg/kg, lyginant su MTX		

Pacientams, kuriems nustatytas PPSI 75 ir PGA įvertinimas „Aiškus / minimalus“, buvo nutrauktas gydymas iki 36 savaitių 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 savaitių 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 „Aiškus / minimalus“ nustatytas 52,6 % (10 iš 19 tiriamųjų).

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

Krono liga vaikams

Adalimumabas buvo vertintas daugiacentriniame, randomizuotame, dvigubai koduotame klinikiname tyrime, skirtame įvertinti išotino ir palaikomojo gydymo veiksmingumą ir saugumą, nuo kūno masės priklausančiomis dozėmis (< 40 kg arba ≥ 40 kg). Tyrimo dalyvavo 192 vaikai, nuo 6 iki 17 metų (imtinai) amžiaus, sergantys vidutinio sunkumo ir sunkia Krono liga (KL), kurios aktyvumo indeksas vaikams (angl. *Paediatric Crohn's Disease Activity Index* – PCDAI) > 30. Atrinkti pacientai, kuriems įprastas Krono ligos gydymas buvo neveiksmingas (įskaitant kortikosteroidus ir/ar imunomodulatorius). Pacientai taip pat anksčiau galėjo nereaguoti į infliksimabą arba jo netoleruoti.

Visiems pacientams buvo skiriamas atviras indukcinis gydymas, kurio dozė buvo nustatyta pagal jų kūno svorį: 160 mg 0-ą savaitę ir 80 mg 2-ąją savaitę asmenims, sveriantiems ≥ 40 kg, ir 80 mg, ir 40 mg, atitinkamai < 40 kg sveriantiems pacientams.

4-ąją savaitę pacientai, priklausomai nuo jų esamos kūno masės, buvo atsitiktinai suskirstyti 1:1 į Mažos dozės arba 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

Pagrindinis vertinimo kriterijus – 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.

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

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

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

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

¹ p reikšmė lyginant standartinę dozę su maža doze.

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

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

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

Statistiškai ir klinikiškai 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).

Vaičių uveitas

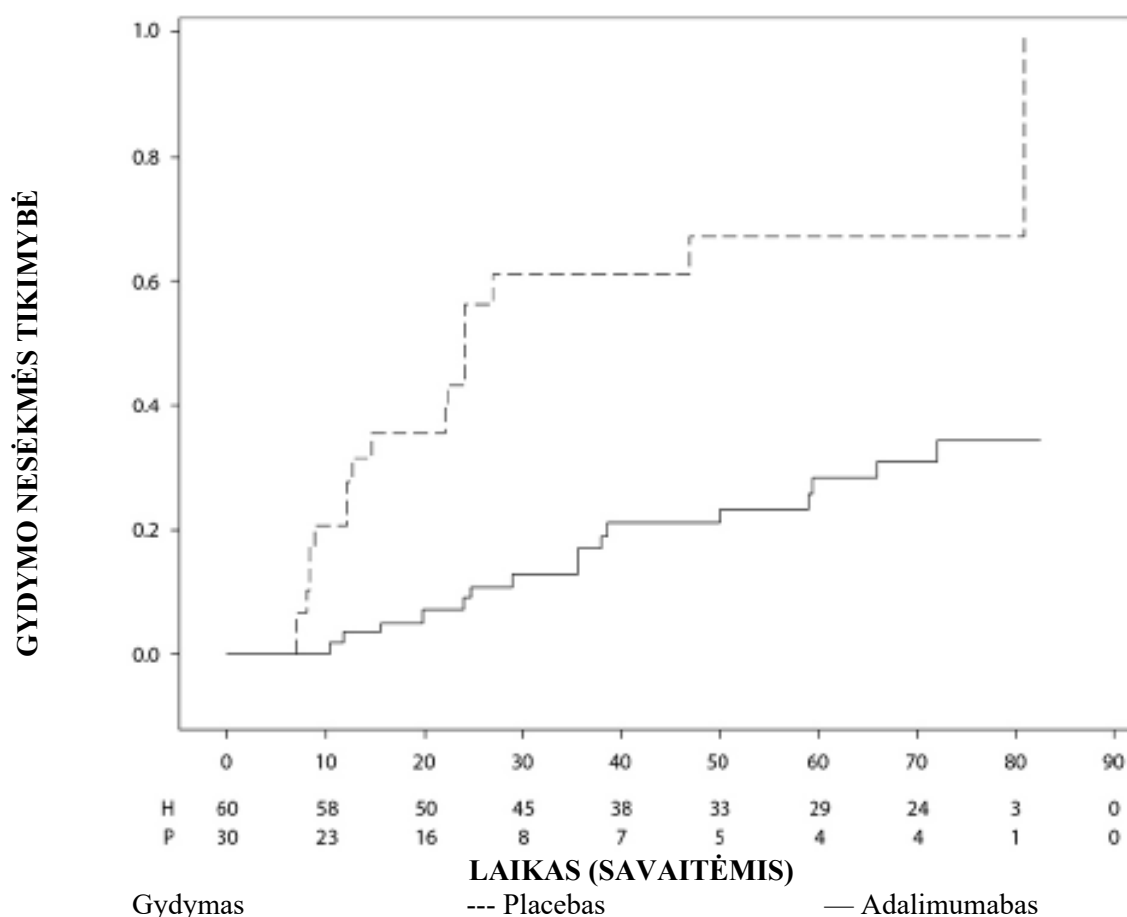
Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas atsitiktinių imčių dvigubai koduoto kontroliuojamo tyrimo su 90-čia vaikų nuo 2 iki < 18 metų, kurie sirgo su aktyviu jaunatviniu idiopatinio artritu susijusiu neinfekciniu priekiniu uveitu ir kuriems bent 12 savaičių trukmės gydymas metotreksatu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

Pagrindinė vertinimo kriterijus 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, nenumatytų vaistinių preparatų vartojimas ir ilgalaikis gydymo nutraukimas.

Klinikinis atsakas

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

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



Pastaba: P = placebo (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 preparato po 24 mg/m² (maksimali dozė 40 mg) po oda kas antrą savaitę, vidutinė pusiausvyrinė mažiausia adalimumabo koncentracija serume (tirta nuo 20 iki 48 savaitės) buvo 5,6 ± 5,6 µg/ml (102 % CV), kai kartu su adalimumabu metotreksato nevertota, 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/m², vidutinė mažiausia adalimumabo koncentracija serume esant pusiausvyrinei apykaitai, skiriant adalimumabą be metotreksato, buvo 6,0 ± 6,1 µg/ml (101 % CV) ir 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2 % CV) kartu vartojant metotreksatą.

6–17 metų pacientams, sergantiems su entezitu susijusiu artritu, skiriant preparato po 24 mg/m² (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), nusistovėjus apykaitai vidutinė ±SD adalimumabo mažiausioji koncentracija dozė buvo maždaug 7,4 ± 5,8 µg/ml (79 % CV).

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

Pacientai, kurie tęsė atsitiktinės atrankos būdu parinktą gydymą, vidutinė ($\pm$ SD) adalimumabo koncentracija 52 savaitę buvo $9,5 \pm 5,6$ μ g/ml standartinės dozės grupėje ir $3,5 \pm 2,2$ μ g/ml mažos dozės grupėje. Vidutinė koncentracija buvo palaikoma pacientams, kurie tęsė gydymą adalimumabu kas antrą savaitę 52 savaites. Pacientų, kuriems dozė buvo padidinta nuo kas antros savaitės iki kiekvienos savaitės, vidutinė ($\pm$ SD) adalimumabo koncentracija serume 52-ąją savaitę buvo $15,3 \pm 11,4$ μ g/ml (40/20 mg, kas savaitę) ir $6,7 \pm 3,5$ μ 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 idiopatininiu 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 idiopatininiu artritu (jaunatviniu idiopatininiu poliartritu ir su entezitu susijusiu artritu) sergantys pacientai, duomenimis buvo nustatytas ekspozicijos ir atsako santykis tarp preparato koncentracijos kraujo plazmoje ir Ped ACR 50 (pagerėjimas mažiausiai 50 %, vertinant pagal Amerikos reumatologijos koledžo kriterijus) atsako. Adalimumabo koncentracija kraujo plazmoje, kuri sukelia pusę didžiausios Ped ACR 50 atsako tikimybės (EC50), buvo 3 μ g/ml (95 % PI: 1–6 μ g/ml).

Ekspozicijos-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 μ g/ml (95 % PI: atitinkamai 0,4–47,6 ir 1,9–10,5).

Suaugusiesiems

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

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

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

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 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).

Eliminacija

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

Kepenų arba inkstų funkcijos sutrikimas

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Mononatrio glutamatas
Sorbitolis (E420)
Metioninas
Polisorbatas 80
Vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

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

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

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

Vienas Hulio užpildytas švirkštas gali būti laikomas ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 8 savaites. Užpildytas švirkštas turi būti apsaugotas nuo šviesos ir turi būti sunaikintas, jei bus nepanaudotas per 8 savaites.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Hulio 20 mg injekcinis tirpalas yra vienkartiname užpildytame švirkšte su automatine adatos apsauga. Švirkštas pagamintas iš cikloolefino polimero plastiko su kamščiu (iš chlorbutilo gumos) ir adata (iš nerūdijančiojo plieno) su adatos gaubtu (iš butilo/dieno mišinio polimero bei polipropileno).

Pakuočių dydžiai:

- 1 užpildytas švirkštas
- 2 užpildyti švirkštai

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN
Airija D13 R20R

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

EU/1/18/1319/009

EU/1/18/1319/010

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2018 m. rugsėjo 17 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2023 m. rugpjūčio 03 d

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hulio 40 mg / 0,8 ml injekcinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename 0,8 ml vienkartinės dozės flakone yra 40 mg adalimumabo (*adalimumabum*).

Adalimumabas – tai rekombinantinis žmogaus monokloninis antikūnas, išgaunamas iš kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelių.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekviename flakone yra 38,2 mg sorbitolio (E420).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija).

Skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba blyškus rusvai geltonas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Jaunatvinis idiopatinis artritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas

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

Su entezitu susijęs artritas

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

Plokštelinė psoriazė vaikams

Hulio 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 paaugliams

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

Krono liga vaikams

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

Vaikų opinis kolitas

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

Vaikų uveitas

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

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

Gydant Hulio optimaliomis dozėmis kartu turi būti skiriami kiti vaistiniai preparatai (pvz., kortikosteroidai ir [ar] imunomodulatoriai).

Dozavimas

Vaikų populiacija

Jaunatvinis idiopatinis artritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas nuo 2 metų amžiaus

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

1 lentelė. Hulio dozė pacientams, sergantiems jaunatviniu idiopatiniu poliartritu

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

Turimi duomenys rodo, kad klinikinis atsakas paprastai pasiekiamas per 12 gydymo savaitę. Jei per šį laikotarpį atsakas nebuvo gautas, reikia spręsti, ar tikslinga tęsti gydymą.

Taikant šią indikaciją adalimumabas nėra skirtas vartoti jaunesniems kaip 2 metų amžiaus pacientams.

Hulio gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokių farmacinių formų, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Su entezitu susijęs artritas

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

2 lentelė. Hulio dozė 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.

Hulio gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokių farmacinių formų, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Plokštelinė psoriazė vaikams

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

3 lentelė. Hulio dozė vaikams, sergantiems plokšteline psoriaze

Paciento svoris	Dozavimo režimas
Nuo 15 kg iki < 30 kg	Pradinė 20 mg dozė ir vėliau kas antrą savaitę po 20 mg (pradedant nuo kitos savaitės po pradinės dozės)
≥ 30 kg	Pradinė 40 mg dozė ir vėliau kas antrą savaitę po 40 mg (pradedant nuo kitos savaitės po pradinės dozės)

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

Jei Hulio 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.

Taikant šią indikaciją adalimumabas nėra skirtas vartoti jaunesniems kaip 4 metų amžiaus vaikams.

Hulio gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokių farmacinių formų, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

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

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

Adalimumabo dozavimas šiems pacientams buvo nustatytas iš farmakokinetinio modeliavimo ir imitavimo (žr. 5.2 skyrių).

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

Paaugliams, kuriems yra nepakankamas atsakas į gydymą 40 mg Hulio doze kas antrą savaitę, gali būti apsvaistytas dozės padidėjimas iki 40 mg kartą per savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Jei reikia, gydant Hulio gali būti tęsiamas antibiotikų vartojimas. Gydant Hulio pacientui rekomenduojama ant supūliavusio hidradenito pažeistų vietų kasdien naudoti antiseptinį pavilgą.

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

Jei gydymas pertraukiamas, gydymą Hulio 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.

Hulio gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokių farmacinių formų, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikių.

Krono liga vaikams

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

4 lentelė. Hulio dozavimas vaikams, sergantiems Krono liga

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

Pacientams, kuriems 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 apsvaistyti gydymo tęsimą pacientams, kuriems nebuvo atsako iki 12-tos gydymo savaitės.

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

Hulio gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokių farmacinių formų, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Opinis kolitas vaikams

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

5 lentelė. Hulio dozė opiniu kolitu sergantiems vaikams

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

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

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

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

Hulio gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokių farmacinių formų, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Vaikų uveitas

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

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

6 lentelė. Hulio 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 Hulio 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 įsotinanamosios Hulio dozės vartojimą jaunesniems kaip 6 metų vaikams nėra (žr. 5.2 skyrių).

Adalimumabo vartojimas jaunesniems kaip 2 metų pacientams vartoti šiai indikacijai neįteisintas.

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

Hulio gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokių farmacinių formų, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Inkstų ir (arba) kepenų funkcijos nepakankamumas

Adalimumabo poveikis šiems pacientams netirtas. Negalima pateikti rekomendacijų dėl dozių.

Vartojimo metodas

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

Pacientams paskyrus visą 40 mg dozę taip pat gali būti naudojamas užpildytas 40 mg švirkštiklis ir užpildytas 40 mg švirkštas.

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

Navikų nekrozės faktoriaus (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 adalimumabu būtina atidžiai stebėti dėl infekcijų, įskaitant ir tuberkuliozės. Kadangi adalimumabo eliminacija gali trukti iki keturių mėnesių, todėl visą šį laikotarpį reikėtų tęsti stebėjimą.

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

Pacientus, kuriems gydantis Hulio 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 vaistinėmis preparatais ir, kol infekcija nebus išgydyta, Hulio vartojimą laikinai nutraukti. Gydytojai turi būti atsargūs, nusprendę skirti adalimumabą pacientams, kuriems praityje 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 adalimumabu gydomiems pacientams pasireiškiančias sunkias infekcijas, įskaitant sepsį, kurios sukeltos bakterijų, mikobakterijų, invazinių grybelinių, parazitų, virusinių ar kitų oportunistinių infekcijų, tokių kaip listeriozė, legioneliozė ir pneumocistinė infekcija.

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 adalimumabu gydomiems pacientams, įskaitant ir reaktyvacijos bei naujai atsiradusios tuberkuliozės atvejus. Pranešimuose aprašomi plaučių ir ekstrapulmoninės (t.y. diseminuotos) tuberkuliozės atvejai.

Visus pacientus, kuriems numatoma skirti Hulio, 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., paimti tuberkulino mėginį ir atlikti 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 Hulio (žr. 4.3 skyrių).

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

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

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

Apie profilaktinį prieštuberkuliozinį gydymą taip pat reikia pagalvoti prieš pradedant Hulio 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 nuo aktyvios tuberkuliozės, gydant adalimumabu tuberkuliozė išsivystė vėl.

Pacientams būtina nurodyti, kad kreiptųsi į gydytoją, jeigu vartojant Hulio arba po gydymo šiuo vaistiniu preparatu pasireiškia tuberkuliozinei infekcijai būdingų požymių ir (arba) simptomų (pvz., nepraeinantis kosulys, išsekimas / 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, nedelsiant nutraukti gydymą Hulio. 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 adalimumabu, 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 adalimumabu, 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 Hulo reikia nutraukti ir pradėti veiksmingą priešvirusinį gydymą bei atitinkamą palaikomąjį gydymą.

Neurologiniai reiškiniai

TNF antagonistai, įskaitant ir adalimumabą, retais atvejais siejami su centrinės nervų sistemos demielinizuojančių ligų, įskaitant išsėtinę sklerozę ir optinį neuritą, periferinės nervų sistemos demielinizuojančių ligų, įskaitant *Guillain-Barre* sindromą, klinikinių požymių atsiradimu arba paūmėjimu ir (ar) šioms ligoms būdingų požymių, nustatomų radiografiniais tyrimais, atsiradimu. Gydytojas turėtų gerai pasvarstyti, ar skirti adalimumabą pacientams, kuriems yra ar neseniai atsirado demielinizuojančių centrinės ar periferinės nervų sistemos sutrikimų; pasireiškus kuriam nors iš šių sutrikimų, reikia apsvarstyti Hulo vartojimo nutraukimą. Yra žinomas ryšys tarp vidurinio uveito ir demielinizuojančių centrinės nervų sistemos sutrikimų. Pacientams, sergantiems neinfekciniu viduriniu uveitu, prieš pradėdant gydymą Hulo 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 su adalimumabo vartojimu susijusias alergines reakcijas, įskaitant anafilaksiją. Pasireiškus anafilaksinei ar kitokiai sunkiai alerginei reakcijai, Hulo vartojimą reikia 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 navikų, įskaitant limfomą, atvejų 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-antagonistų gydomiems pacientams negalima atmesti galimos limfomų, leukemijos ir kitų piktybinių procesų rizikos.

Piktybinės ligos, taip pat ir mirtinos, buvo fiksuotos tarp vaikų, paauglių ir jaunuolių (iki 22 metų amžiaus), gydytų TNF-antagonistais (kai gydymas pradėtas ≤ 18 metų amžiuje), įskaitant ir adalimumabą, vaistiniam preparatui jau esant rinkoje. Maždaug pusė jų buvo limfomos. Kiti atvejai

buvo labai įvairūs piktybiniai susirgimai ir apima labai retus piktybinius susirgimus, kurie paprastai būna susiję su imunosupresija. Negalima atmesti piktybinių susirgimų rizikos vaikams ir paaugliams, gydomiems TNF-antagonistais.

Vaistiniam preparatui jau esant rinkoje, adalimumabą vartojusiems pacientams retai registruota 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 uždegiminei žarnų ligai gydyti kartu vartojo azatioprino ar 6-merkaptopurino. Adalimumabą skiriant kartu su azatioprinu ar 6-merkaptopurinu reikia gerai apsvarstyti galimą pavojų. Hulio gydomiems pacientams paneigti 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 adalimumabą atsirado piktybinis procesas, neatlikta. Todėl būtina imtis papildomų atsargumo priemonių, jeigu numatoma gydyti šiuos pacientus adalimumabu (žr. 4.8 skyrių).

Prieš pradėdant gydyti Hulio ir gydymo metu visus pacientus, ypač tuos, kurie anksčiau buvo intensyviai gydomi imunosupresantais, ar pacientus, sergančius psoriaze, kuriems buvo skiriamas gydymas psoralenu + ultravioletiniais A spinduliais (PUVA gydymas), reikia iširti 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 – 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 piktybiniams 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 pradiniu sklerotiniu cholangitu), arba kuriems anksčiau yra buvusi displazija ar storosios žarnos karcinoma, turi būti prieš gydymą ir per visą ligos eigą reguliariai tikrinami dėl displazijos. Šių patikrinimų metu turi būti atliekama kolonoskopija ir imamos biopsijos laikantis vietinių rekomendacijų.

Hematologinės reakcijos

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

Vakcinacija

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

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

Pacientai, vartojantys adalimumabą, gali būti skiepijami vakcinomis, išskyrus gyvas vakcinas. Nerekomenduojama skirti gyvų vakcinų kūdikiams, turėjusiems kontaktą su adalimumabu *in utero* laikotarpiu 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. Adalimumabą reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra nesunkus širdies nepakankamumas (I/II NYHA klasė). Adalimumabo 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 Hulio reikia nutraukti.

Autoimuniniai procesai

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

Biologinių LMARV ar TNF-antagonistų vartojimas kartu

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

Chirurgija

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

Plonosios žarnos obstrukcija

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

Senyvi pacientai

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

Vaikų populiacija

Žr. anksčiau pateiktą poskyrį „Vakcinacija“.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Sorbitolis

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra sorbitolio (E420). Šio vaistinio preparato negalima vartoti ar duoti pacientams, kuriems nustatytas įgimtas fruktozės netoleravimas (IFN).

Natris

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

Polisorbatas 80

Kiekviename šio vaistinio preparato 40 mg flakone yra 0,8 mg polisorbato 80, tai atitinka 1,0 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 psoriaziniu 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 Hulio vartoti kartu su anakinra (žr. 4.4 skyrių).

Nerekomenduojama Hulio vartoti kartu su abataceptu (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterys turi vartoti adekvačią kontracepciją nėštumui išvengti Hulio vartojimo metu ir dar mažiausiai 5 mėnesius po paskutinės 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. Pagrindinis vertinimo kriterijus buvo reikšmingų apsigimimų, nustatytų kūdikio gimimo metu, dažnis. Nėštumų skaičius, kai gimė mažiausiai vienas gyvas kūdikis su reikšmingu apsigimimu, buvo 6 iš 69 (8,7 %) adalimumabu gydytų moterų, sergančių RA, ir 5 iš 74 (6,8 %) adalimumabu negydytų moterų, sergančių RA (nekoreguotas šansų santykis – 1,31; 95 % pasikliautinis intervalas – 0,38-4,52) ir 16 iš 152 (10,5 %) adalimumabu gydytų moterų, sergančių KL, bei 3 iš 32 (9,4 %) adalimumabu negydytų moterų, sergančių KL (nekoreguotas šansų santykis – 1,14; 95 % pasikliautinis intervalas – 0,31-4,16). Bendrai vertinant RA ir KL sergančias moteris, koreguotas šansų santykis (atsižvelgiant į skirtumus pradinio vertinimo metu) buvo 1,10 (95 % pasikliautinis intervalas – 0,45-2,73). Nebuvo nustatyta aiškių skirtumų, vertinant adalimumabu gydytų moterų ir negydytų moterų antrinius vertinimo kriterijus: spontaninius persileidimus, nereikšmingas anomalijas, priešlaikius gimdymus, naujagimių svorį ir sunkias ar oportunistines infekcijas. Nebuvo pranešta apie negyvagimius arba piktybinius navikus. Duomenų interpretavimui

gali turėti įtakos tyrimo metodologiniai apribojimai, įskaitant mažą tiriamųjų imtį ir tai, kad nebuvo taikytas atsitiktinio kodavimo metodas.

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

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

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

Žindymas

Paskelbtuose literatūros šaltiniuose pateikiama ribota informacija apie tai, kad adalimumabas išskiriamas į motinos pieną labai mažomis koncentracijomis. Galimas adalimumabo kiekis motinos piene atitinka nuo 0,1 iki 1% adalimumabo koncentracijos motinos kraujo serume. Imunoglobulino G baltymai, vartojami per burną, žarnyne yra suskaldomi, todėl jų biologinis prieinamumas yra žemas. Poveikio žindomiems naujagimiams ar kūdikiams nesitikima, todėl adalimumabą galima vartoti žindymo laikotarpiu.

Vaisingumas.

Ikiklinikinių duomenų apie adalimumabo poveikį vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

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

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Iki 60 mėnesių ar ilgesnių kontroliuojamų pagrindinių tyrimų ir atviros fazės tyrimų metu adalimumabas buvo tirtas su 9506 pacientais. Į šiuos tyrimus buvo įtraukti pacientai, sergantys reumatoidiniu artritu, su trumpalaike ir užsitęsusia ligos eiga, jaunatviniu idiopatininiu artritu (jaunatviniu idiopatininiu poliartritu ir su entezitu susijusiu artritu), o taip pat pacientai, sergantys ašiniu spondiloartritu (ankilozuojančiu spondilitu, ašiniu spondiloartritu be radiologinių ankilozuojančio spondilito (AS) požymių), psoriaziniu artritu, Krono liga, opiniu kolitu, psoriaze, supūliavusiu hidradenitu ir uveitu. Į pagrindinius kontroliuojamus tyrimus buvo įtraukti 6089 pacientai, gavę adalimumabo, ir 3081 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. Prie jų priskiriami ir reti pranešimai apie pancitopeniją, aplazinę anemiją, centrinės ir periferinės nervų sistemos nervų mielininio dangalo nykimo reiškinius bei pranešimai apie vilkligę, su vilklige susijusias būkles ir Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą.

Vaikų populiacija

Paprastai nepageidaujamų reiškinių 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 vaistui patekus į rinką. Reakcijos yra išvardytos žemiau pateiktoje 7 lentelėje pagal organų sistemas ir dažnį: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas ($\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas ($\geq 1/1000$ iki $< 1/100$); retas ($\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$) 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“ (OSK), nurodo, kad daugiau informacijos yra pateikiama 4.3, 4.4 ir 4.8 skyriuose.

7 lentelė. Nepageidaujami reiškiniai

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

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų ir cistos, ir polipai)*	Dažnas	Odos vėžys išskyrus melanomą (įskaitant bazalinių ląstelių karcinomą ir plokščią ląstelių karcinomą), gerybinė neoplazma
	Nedažnas	Limfoma **, dauginė organų neoplazma (įskaitant krūtų vėžį, plaučių vėžį ir skydliaukės neoplazmą), melanoma **
	Retas	Leukemija ¹⁾
	Dažnis nežinomas	Hepatospleninė T-ląstelių limfoma ¹⁾ , Merkelio ląstelių karcinoma (neuroendokrininė odos karcinoma) ¹⁾ , Kapoši sarkoma
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai*	Labai dažnas	Leukopenija (įskaitant neutropeniją ir agranulocitozę); anemija
	Dažnas	Leukocitozė, trombocitopenija
	Nedažnas	Idiopatinė trombocitopeninė purpura
	Retas	Pancitopenija
Imuninės sistemos sutrikimai*	Dažnas	Padidėjusio jautrumo reakcijos, alergijos (įskaitant sezonines alergijas)
	Nedažnas	Sarkoidozė ¹⁾ , vaskulitas
	Retas	Anafilaksinė reakcija ¹⁾
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažnas	Lipidų kiekio padidėjimas
	Dažnas	Hipokalemija, šlapimo rūgšties kiekio padidėjimas, nenormalus natrio kiekis kraujyje, hipokalcemija, hiperglikemija, hipofosfatemija, dehidratacija
Psichikos sutrikimai	Dažnas	Nuotaikos svyravimai (įskaitant depresiją), nerimas, nemiga

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

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
	Retas	Plaučių fibrozė ¹⁾
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Pilvo skausmas, pykinimas ir vėmimas
	Dažnas	VT kraujavimas, dispepsija, gastroezofaginio reflukso liga, sausumo sindromas
	Nedažnas	Kasos uždegimas, rijimo sutrikimas, veido edema
	Retas	Žarnyno perforacija ¹⁾
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai*	Labai dažnas	Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas
	Nedažnas	Cholecistitas ir tulžies pūslės akmenligė, kepenų steatozė, bilirubino kiekio padidėjimas
	Retas	Hepatitis, hepatito B reaktyvacija ¹⁾ , autoimuninis hepatitis ¹⁾
	Dažnis nežinomas	Kepenų nepakankamumas ¹⁾
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas	Bėrimas (įskaitant ir besilupantį bėrimą)
	Dažnas	Psoriazės pablogėjimas arba naujas proveržis (įskaitant delnų ir pėdų pustulinę žvynelinę) ¹⁾ , dilgėlinė, kraujosruvos (įskaitant ir purpurą), dermatitas (įskaitant egzemą), nagų lūžinėjimas, padidėjęs prakaitavimas, alopecija ¹⁾ , niežulys
	Nedažnas	Naktinis prakaitavimas, randai
	Retas	Daugiaformė eritema ¹⁾ , Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas ¹⁾ , angioneurozinė edema ¹⁾ , odos vaskulitas ¹⁾ , lichenoidinė odos reakcija ¹⁾

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

* platesnė informacija pateikta 4.3, 4.4 ir 4.8 skyriuose

** įskaitant atvirus tęstinius tyrimus

¹⁾ įskaitant duomenis gautus iš spontaninių pranešimų

²⁾ per 4–6 mėnesių gydymo laikotarpį vidutinis kūno svorio pokytis nuo pradinio svorio vartojant adalimumabą suaugusiesiems svyravo nuo 0,3 kg iki 1,0 kg, palyginti su svorio pokyčio svyravimu nuo -0,4 kg iki 0,4 kg vartojant placebą. Svorio padidėjimas 5–6 kg taip pat nustatytas atliekant ilgalaikius tęstinius tyrimus, kai vidutinė vaistinio preparato ekspozicija buvo maždaug 1–2 metai ir nebuvo kontrolinės grupės, ypač Krono liga ir opinio kolito 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 vartojusiems adalimumabą 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 gydytiems adalimumabu ir 0,03 atvejo per paciento metus vartojusiems placebą ir aktyvią kontrolę pacientams.

Kontroliuojamų ir atvirų suaugusiųjų ir vaikų tyrimų, atliktų su adalimumabu, metu buvo stebėtos sunkios infekcijos (įskaitant mirtinas infekcijas, kurios pasitaikė retai), taip pat buvo stebimi tuberkuliozės atvejai (įskaitant miliarinę ir ekstrapulmoninę 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, 249 pediatrijams pacientams per 655,6 paciento metų piktybinių navikų nebuvo stebėta. Be to, Krono liga sergantiems vaikams atlikto adalimumabo tyrimo metu 192 vaikams per 498,1 paciento metų nebuvo stebėta jokių piktybinių susirgimų. Vaikams, sergantiems lėtine plokšteline psoriaze, atlikto adalimumabo tyrimo 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. Uveitu sergantiems vaikams atliktų adalimumabo tyrimų metu 60 vaikų per 58,4 paciento metų nebuvo stebėta jokių piktybinių susirgimų.

Vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu reumatoidiniu artritu, ankilozuojančiu spondilitu, ašiniu spondiloartritu be radiologinių AS požymių, psoriazinio artritu, psoriaze, supūliavusiu hidradenitu, Krono liga, opiniu kolitu ir uveitu sergantys suaugę pacientai dalyvavo pagrindiniuose bent 12 savaičių trukmės adalimumabo tyrimuose, kurių kontroliuojamųjų dalių metu stebėtas nelimfominių piktybinių navikų arba nemelanominio odos vėžio dažnis buvo (95% pasikliautinas 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 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, plokščiakūstelinės 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 tyrimų tyrimų, kurių vidutinė trukmė yra maždaug 3,3 metų, 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.

Įdiegus 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 vaistinis preparatas pateko 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 dviem 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 koncentracijos 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 idiopatinio poliartritu, ir 6–17 metų pacientais, sergančiais su entezitu susijusiu artritu, ALT koncentracijos padidėjimas $\geq 3 \times \text{VNR}$ pasireiškė 6,1 % adalimumabu gydytų pacientų ir 1,3 % kontroliniu metodu gydytų pacientų. Dauguma atvejų ALT padidėjo tuomet, kai kartu buvo skiriama metotreksato. 3 fazės adalimumabo tyrimuose pacientams, sergantiems jaunatviniu idiopatinio poliartritu, kurių amžius buvo nuo 2 iki < 4 metų, ALT koncentracijos padidėjimo $\geq 3 \times \text{VNR}$ nenustatyta.

Krono liga ir opiniu kolitu sergantiems pacientams, kurių liga buvo kontroliuojama nuo 4 iki 52 savaičių, atliktų kontroliuojamų III fazės adalimumabo klinikinių tyrimų metu. ALT padidėjimas $\geq 3 \times \text{VNR}$ pasireiškė 0,9 % adalimumabu gydytų pacientų ir 0,9 % kontroliniu metodu gydytų pacientų.

Krono liga sergantiems vaikams atlikus III fazės adalimumabo tyrimą, 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 $\geq 3 \times \text{VNR}$ padidėjo 2,6 % (5 iš 192) pacientų, 4 iš kurių pradžioje buvo kartu taikomas gydymas imunosupresantais.

Plokštelinė psoriaze sergantiems pacientams atlikus kontroliuojamus III fazės adalimumabo klinikinius tyrimus, 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 % kontroliniu metodu gydytų pacientų.

Vaikams, sergantiems plokšteline psoriaze, III fazės adalimumabo 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, o pradedant nuo 4 savaitės skiriama po 40 mg kas savaitę) pacientams sergantiems supūliavusiu hidradenitu, esant nuo 12 iki 16 savaičių trukmės kontroliniam laikotarpiui, ≥ 3 kartus viršutinę normos ribą viršijantis ALT padidėjimas nustatytas 0,3 % adalimumabu gydytų pacientų ir 0,6 % pacientų iš kontrolinės grupės.

Kontroliuojamuose adalimumabo tyrimuose (kai pradinė dozė 80 mg 0 savaitę, o 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, ≥ 3 kartus viršutinę normos ribą viršijantis ALT padidėjimas nustatytas 2,4 % adalimumabu gydytų pacientų ir 2,4 % pacientų iš kontrolinės grupės.

Opiniu kolitu sergantiems vaikams (N=93) atlikus III fazės kontroliuojamą adalimumabo tyrimą, kurio metu buvo vertinamas 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) saugumas ir efektyvumas po pagal kūno svorį pritaikyto įvadinio gydymo 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) 0 ir 1 savaitę ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) 2 savaitę (N=63) doze arba po įvadinio gydymo 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) 0 savaitę, placebo 1 savaitę ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) 2 savaitę (N=30) doze, ALT $\geq 3 \times \text{VNR}$ padidėjo 1,1 % (1 iš 93) pacientų.

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

Kartu skiriamas gydymas azatioprinu / 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 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-α*) inhibitoriai. ATC kodas: L04AB04.

Hulio yra panašus biologinis vaistinis preparatas. Išsami informacija pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje: <http://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 IC₅₀ – 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) kiekis lyginant su reumatoidiniu artritu sergančių pacientų pradiniu lygiu. Po adalimumabo vartojimo serume taip pat sumažėjo matriksų metaloproteinazių (MMP-1 ir MMP-3), sukeliančių audinių remodeliavimą, dėl kurio vyksta kremzlės destrukcija. Adalimumabu gydomiems pacientams paprastai pagerėja hematologiniai lėtinio uždegimo rodikliai.

Po gydymo adalimumabu CRB koncentracijos greitas mažėjimas buvo stebimas jaunatviniu idiopatininiu poliartritu, Krono liga, opinio kolito ir supūliavusiu hidradenitu sergantiems pacientams. Krono liga sergantiems pacientams buvo stebimas žarnyne esančių ląstelių, išskiriančių uždegiminius žymenis, skaičiaus sumažėjimas, įskaitant reikšmingą TNFα 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 iš jų buvo gydyti iki 120 mėnesių.

I A tyrimo metu tirtas 271 pacientas (≥ 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 (≥ 18 metų), kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus reumatoidinis artritas, kuriems gydymas bent vienu ligą modifikuojančiu vaistiniu preparatu nuo reumato buvo neefektyvus. 20 mg ar 40 mg adalimumabo dozė buvo švirkščiama 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 vaistinių preparatų nuo reumato.

III RA tyrimo metu vertinta 619 pacientų (≥ 18 metų), kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus reumatoidinis artritas ir kuriems nebuvo adekvataus atsako į 12,5 – 25 mg metotreksato dozę arba, kurie netoleravo 10 mg dozės, vartojamos kas savaitę. Šiame tyrime dalyvavo 3 pacientų grupės. Pirmajai grupei kiekvieną savaitę 52 savaites buvo leidžiamos placebo injekcijos. Antrajai grupei kiekvieną savaitę 52 savaites buvo leidžiamos 20 mg adalimumabo injekcijos. Trečiajai grupei kas antrą savaitę buvo leidžiamos 40 mg adalimumabo injekcijos, o kitomis savaitėmis – placebo injekcijos. Pasibaigus pirmosioms 52 savaitėms 457 pacientai buvo įtraukti į atvirą išplėstinės fazės tyrimą, kai 40 mg adalimumabo / metotreksato (MTX) buvo skiriama iki 10 metų kas antrą savaitę.

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

Pagrindinis I, II ir III RA tyrimų tikslas ir antrinis IV RA tyrimo tikslas buvo nustatyti pacientų dalį (procentais), kuriems pasiekiamas Amerikos reumatologijos draugijos (angl. *American College of Rheumatology*, ACR 20) atsakas 24-ąją ar 26-ąją savaitę. Pagrindinis V RA tyrimo tikslas buvo nustatyti pacientų dalį (procentais), kuriems ACR 50 atsakas pasiekiamas 52-ąją savaitę. III ir V RA tyrimai turėjo papildomus pagrindinius tikslus – 52-ąją savaitę įvertinti ligos progresavimo lėtėjimą (nustatytą remiantis rentgeno tyrimais). III RA tyrimo pagrindinis tikslas taip pat buvo nustatyti pakitusią gyvenimo kokybę.

ACR atsakas

Adalimumabu gydytų pacientų dalis, 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 procentas)

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

^a I RA tyrimas praėjus 24 savaitėms, II RA tyrimas praėjus 26 savaitėms ir III RA tyrimas praėjus 24 ir 52 savaitėms

^b 40 mg adalimumabo skiriama kas antrą savaitę

^c 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 atviro tęstinio tyrimo metu dauguma pacientų, kuriems buvo ACR atsakas, atsaką išlaikė iki 10 metų. Iš 207 pacientų, kurie buvo atsitiktinai paskirti gauti 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę, 114 gydymas adalimumabu buvo tęsiamas 5 metus po 40 mg kas antrą savaitę. Iš jų 86 pacientams (75,4%) buvo ACR 20 atsakas; 72 pacientams (63,2 %) – ACR 50, ir 41 pacientams (36 %) – ACR 70. Iš 207 pacientų, 81 gydymas adalimumabu buvo tęsiamas 10 metų po 40 mg kas antrą savaitę. Iš jų 64 pacientams (79,0 %) buvo ACR 20 atsakas; 56 pacientams (69,1 %) – ACR 50, ir 43 pacientams (53,1 %) – ACR 70.

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 praėjus vos 1–2 savaitėms nuo gydymo pradžios pasiekė statistiškai reikšmingą ACR 20 ir 50 atsaką lyginant su placebo.

V RA tyrimo su ankstyvu reumatoidiniu artritu sergančiais pacientais, kurie anksčiau nebuvo gydyti metotreksatu, metu, po gydymo adalimumabu ir metotreksatu, ACR atsakas buvo greitesnis ir reikšmingai stipresnis 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 tyrime (pacientų procentinė dalis)

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

^a p reikšmė yra atliekant *Mann-Whitney* U testą gautų metotreksato monoterapijos ir bendros adalimumabo / metotreksato kombinuoto gydymo, naudojant *Mann-Whitney* U testą.

^b p-reikšmė iš porinio adalimumabo monoterapijos palyginimo su adalimumabo / metotreksato kombinuoto gydymo, naudojant *Mann-Whitney* U testą.

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

Atvirojoje V RA tyrimo tęstinėje fazėje ACR atsako dažniai išliko, stebint iki 10 metų laikotarpiu. Iš 542 pacientų, kuriems atsitiktiniu būdu buvo paskirta 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę, 170 gydymas adalimumabu buvo tęsiamas 10 metų po 40 mg kas antrą savaitę. Tarp jų, 154 (90,6 %) pacientai turėjo ACR 20 atsaką; 127 pacientai (74,7 %) pasiekė ACR 50 atsaką; ir 102 pacientai (60,0%) pasiekė ACR 70 atsaką.

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 / metotreksato deriniu, kurie perėjo į atvirojo tyrimo tęstinę fazę, 10 metų gydymą adalimumabu užbaigė 171 asmuo. 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 šeštą ir dvyliktą mėnesiais buvo stebimas žymiai mažesnis rentgenologinių požymių progresavimas, negu vienu metotreksatu gydomiems pacientams (žr. 10 lentelę).

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

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

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

^a metotreksatas

^b 95 % pasikliautinis intervalas, kai skaičiuojamas metotreksato ir adalimumabo indeksų pokytis.

^c Remiantis „rank“ analize

^d Sąnarinio tarpo susiaurėjimas (angl. *Joint Space Narrowing, JSN*)

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

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

	MTX n = 257 (95 % pasikliautinis intervalas)	Adalimumabas n = 274 (95 % pasikliautinis intervalas)	Adalimumabas / MTX n = 268 (95 % pasikliautinis intervalas)	p-reikšmė ^a	p-reikšmė ^b	p-reikšmė ^c
Bendras <i>Sharp</i> indeksas	5,7 (4,2–7,3)	3,0 (1,7–4,3)	1,3 (0,5–2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Erozijų indeksas	3,7 (2,7–4,7)	1,7 (1,0–2,4)	0,8 (0,4–1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
STS indeksas	2,0 (1,2–2,8)	1,3 (0,5–2,1)	0,5 (0–1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a p reikšmė yra atliekant *Mann-Whitney U* tyrimą gautų metotreksato monoterapijos ir bendros adalimumabo / metotreksato kombinuoto gydymo, naudojant *Mann-Whitney U* testą.

^b p-reikšmė iš porinio adalimumabo monoterapijos palyginimo su adalimumabo / metotreksato kombinuoto gydymo, naudojant *Mann-Whitney U* testą.

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

Po 52 ir 104 gydymo savaičių, pacientų be progresavimo (pasikeitimas nuo pradinės reikšmės pagal modifikuotą bendrąjį *Sharp* indeksą $\leq 0,5$) 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 radiografinius tyrimus nebuvo nustatytas progresavimas, proporcijos buvo 31,3 %, 23,7 % ir 36,7 %.

Gyvenimo kokybė ir fizinė funkcija

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė ir fizinė funkcija buvo vertinama naudojant Sveikatos vertinimo klausimyną (*Health Assessment Questionnaire [HAQ]*) neįgalumo indeksą keturių originalių pakankamų ir gerai kontroliuojamų tyrimų metu. Tai buvo iš anksto nustatytas pagrindinis 52 savaitių III RA tyrimo tikslas. Vartojant visas adalimumabo dozes (visus dozavimo režimus) šių keturių tyrimų metu lyginant su placebo nuo pradinio lygio iki 6 mėn. statistiškai reikšmingai daugiau pagerėjo HAQ neįgalumo indeksas, 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 (*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 per tą laikotarpį pagerėjimas išliko.

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 suaugusiesiems

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo tiriamas atsitiktinės atrankos dvigubai koduotuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo lėtine plokšteline psoriaze (apima ≥ 10 % kūno paviršiaus ploto (KPP), o PPSI yra ≥ 12 arba ≥ 10) sergantys suaugę pacientai, kuriems buvo numatoma skirti sisteminį gydymą ar fototerapiją. 73 % I ir II psoriazės tyrimuose dalyvavusių pacientų anksčiau buvo skirtas sisteminis gydymas ar fototerapija. Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas taip pat buvo tiriami 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.

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 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 bendro gydytojo vertinimo (angl. *Physician Global Assessment*, PGA) skalės rodiklis svyravo nuo „vidutinio“ (įskaitant 53 % tiriamųjų) 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 pagrindinis vertinimo kriterijus buvo pacientų, kuriems 16-ą savaitę pasiektas PPSI 75 atsakas, lyginant su pradine reikšme, dalis (žr. 12 ir 13 lenteles).

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

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

^a PPSI75 atsaką pasiekusių pacientų procentinė dalis apskaičiuota kaip pagal centrą pakoreguotas dažnis

^b $p < 0,001$, adalimumabą lyginant su placebo

* kas antrą savaitę

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

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

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

^b $p < 0,001$ adalimumabą lyginant su metotreksatu

^c $p < 0,01$ adalimumabą lyginant su placebo

^d $p < 0,05$ adalimumabą lyginant su metotreksatu

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 veiksmingumo, 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 ir pakartotinio gydymo vertinime atviro tęstinio tyrimo metu. Gydymo nutraukimo periodu psoriazės simptomai atsinaujino, laiko iki ligos paūmėjimo (sumažėjo PGA iki vidutinio ar blogesnio) mediana buvo maždaug 5 mėnesiai. Nei vienas iš šių pacientų nepatyrė staigaus ligos paūmėjimo nutraukimo periodu. Iš viso 76,5 % (218 iš 285) pacientų, kurie pateko į pakartotinio gydymo periodą, pasiekė „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 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 lyginamas adalimumabo ir placebo veiksmingumas bei saugumas 72 pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkia lėtine plokšteline psoriaze bei plaštakų ir (arba) pėdų psoriaze. Pacientams buvo skiriama pradinė 80 mg adalimumabo dozė, vėliau – po 40 mg dozė kas antrą savaitę (pradedant po vienos savaitės nuo pradinės dozės skyrimo) arba placebo 16 savaitių. 16 savaitę pagal PGA (*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 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. 14 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)).

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

Vertinimo kriterijus	16 savaitė Kontroliuojama placebo		26 savaitė Kontroliuojama placebo		52 savaitė Atviras vartojimas
	Placebas N = 108	Adalimumabas 40 mg kas antrą savaitę N = 109	Placebas N = 108	Adalimumabas 40 mg kas antrą savaitę N = 109	Adalimumabas 40 mg kas antrą savaitę N = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F aiškus / minimalus ir ≥ 2 balų pagerėjimas (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Viso nago NAPSI procentinis pokytis (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a $p < 0,001$, 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 suaugusiems

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 supūliavusiu hidradenitu (HS – *hidradenitis suppurativa*), netoleravę, turėję kontraindikacijų arba buvus nepakankamam atsakui į mažiausiai 3 mėnesių trukmės bandomąjį gydymą sisteminiais antibiotikais. HS-I ir HS-II tyrime dalyvavusiems pacientams buvo II ar III stadijos liga pagal Hurley ir mažiausiai 3 abscesai arba uždegiminiai mazgeliai.

Tyrime HS-I (PIONEER I) buvo tiriami 307 pacientai, gydyti 2 laikotarpiais. A laikotarpiu pacientai gavo placebo arba pradinę 160 mg adalimumabo dozę 0 savaitę, 80 mg – 2 savaitę ir 40 mg kas savaitę, pradedant nuo 4 savaitės iki 11 savaitės. Tyrimo metu nebuvo leidžiama tuo pat metu vartoti antibiotikų. Po 12 gydymo savaičių pacientai, kurie A laikotarpiu gydyti adalimumabu, B laikotarpiu pakartotinės atsitiktinės atrankos būdu buvo suskirstyti į 1–3 gydymo grupes (adalimumabas 40 mg kas savaitę, adalimumabas 40 mg kas antrą savaitę arba placebo nuo 12 iki 35 savaitės). Pacientams, kuriems atsitiktinės atrankos būdu A laikotarpiu buvo paskirtas placebo, B laikotarpiu buvo paskirta 40 mg adalimumabo dozė 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. Tyrimo metu 19,3 % pacientų tęsė pradinį gydymą geriamaisiais antibiotikais. Po 12 gydymo savaičių pacientai, kurie A laikotarpiu gydyti adalimumabu, B laikotarpiu pakartotinės atsitiktinės atrankos būdu buvo suskirstyti į 1–3 gydymo grupes (adalimumabas 40 mg kas savaitę, adalimumabas 40 mg kas antrą savaitę arba placebo nuo 12 iki 35 savaitės). Pacientams, kuriems atsitiktinės atrankos būdu A laikotarpiu buvo paskirtas 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 40 mg adalimumabo. Vidutinė ekspozicija visoje adalimumabo populiacijoje buvo 762 dienos. Visuose trijuose tyrimuose pacientai kasdien naudojo vietinį antiseptinį pavilgą.

Klinikinis atsakas

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

12 savaitę reikšmingai didesnis pacientų, gydytų adalimumabu skaičius, palyginti su pacientų, gavusių placebo, skaičiumi, pasiekė HiSCR. 12 savaitę reikšmingai didesniai pacientų, dalyvavusių HS-II tyrime, skaičiui kliniškai reikšmingai susilpnėjo su HS susijęs odos skausmas (žr. 15 lentelę). Adalimumabu gydytiems pacientams buvo reikšmingai mažesnė ligos staigaus paūmėjimo („pliūpsnio“) rizika pradiniu 12 savaičių laikotarpiu.

15 lentelė. 12 savaičių veiksmingumo rezultatai, I ir II HS tyrimai

	HS I tyrimas		HS II tyrimas	
	Placebas	Adalimumabas 40 mg kas savaitę	Placebas	Adalimumabas 40 mg kas savaitę
<i>Hidradenitis Suppurativa</i> klinikinis atsakas (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %)*	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %)**
≥ 30 % odos skausmo sumažėjimas ^b	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %)**

* $P < 0,05$, ** $P < 0,001$, adalimumabą lyginant su placebo

^a Tarp visų atsitiktinai įtrauktų pacientų.

^b Pacientams, kurių pradinis HS odos skausmo vertinimas ≥ 3 , remiantis skaitmenine vertinimo skale 0–10; 0 = nėra odos skausmo, 10 = pats stipriausias įsivaizduojamas odos skausmas.

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 vaistais, įvertintas pagal Pasitenkinimo gydymu (medikamentiniu) klausimyną (TSQM – angl. *Treatment Satisfaction Questionnaire – Medication*; 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 savaitę, HiSCR vertinimas 36 savaitę buvo aukštesnis tiems pacientams, kuriems tęstas gydymas adalimumabu, vartojant preparato kas savaitę, palyginti su pacientais, kuriems preparato dozavimo dažnis buvo sumažintas iki preparato vartojimo kas antrą savaitę arba kuriems gydymas buvo nutrauktas (žr. 16 lentelę).

16 lentelė. Pacientų, pasiekusių HiSCRb praėjus 24 ir 36 savaitėms po gydymo pakeitimo iš vienos adalimumabo dozės per savaitę po 12 savaičių, dalis

	Placebas (gydymo nutraukimas) N = 73	Adalimumabas 40 mg kas antrą savaitę N = 70	Adalimumabas 40 mg kas savaitę N = 70
24 savaitę	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
36 savaitę	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

^a Pacientai, kuriems pasireiškė bent dalinis atsakas į 40 mg adalimumabo kartą per savaitę po 12 gydymo savaičių.

^b Pacientai, kurie atitinka protokole nustatytus atsako praradimo kriterijus arba kuriems nepasireiškia pagerėjimas, buvo priversti nutraukti tyrimus ir buvo laikomi nereaguojančiais į gydymą.

Tarp pacientų, kuriems 12-ą savaitę pasireiškė bent dalinis atsakas į gydymą ir kuriems savaitinis gydymas adalimumabu buvo tęsiamas, HiSCR dažnis 48-ą savaitę buvo 68,3 %, o 96-ą savaitę – 65,1 %. Ilgesnį laiką gydant 40 mg adalimumabu kartą per savaitę 96 savaites nenustatyta naujų saugumo duomenų.

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

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 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). Atviraime 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 17 lentelėje.

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

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

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

* p < 0,001

** p < 0,01

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

CD III tyrimo 4-ąją savaitę 58 % (499/854) pacientų buvo gautas klinikinis atsakas ir jų duomenys vertinti pirminės analizės metu. Iš tų, kuriems buvo gautas klinikinis atsakas 4-ąją savaitę, 48 % buvo anksčiau gydyti kitais TNF-antagonistais. Remisijos palaikymo ir atsako dažnis pateikti 18 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.

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

	Placebas	40 mg adalimumabo kas antrą savaitę	40 mg adalimumabo kas savaitę
26 savaitė	N = 170	N = 172	N = 157
Klinikinė remisija	17 %	40 %*	47 %*
Klinikinis atsakas (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pacientai, kuriems remisija išsilaiko ≥ 90 dienų be steroidinių preparatų ^a	3 % (2 iš 66)	19 % (11 iš 58)**	15 % (11 iš 74)**
56 savaitė	N = 170	N = 172	N = 157
Klinikinė remisija	12 %	36 %*	41 %*
Klinikinis atsakas (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Pacientai, kuriems remisija išsilaiko ≥ 90 dienų be steroidinių preparatų ^a	5 % (3 iš 66)	29 % (17 iš 58)*	20 % (15 iš 74)**

* p < 0,001 adalimumabą lyginant su placebo poromis pagal santykį

** p < 0,02 adalimumabą lyginant su placebo poromis pagal santykį

^a Iš pradžių gydytų kortikosteroidais

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).

117/276 pacientų iš I CD (*Crohn's disease*) 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 adalimumabą 80/40 mg ir 160/80 mg atsitiktiniu būdu vartoti paskirtų 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.

Suaugusiųjų 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 savaičių 60 mg per parą prednizono dozę, o vėliau laikytasi privalomo dozės mažinimo grafiko, pagal kurį iki 15 savaitės kortikosteroidų vartojimas visai nutraukiamas.

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.

Pagrindinis abiejų tyrimų vertinimo kriterijus 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. 19 lentelę). Abu tyrimai parodė ankstyvą ir ilgalaikį adalimumabo poveikį, *palyginti su* placebo, vertinant gydymo nesėkmės dažnį (žr. 1 pav.).

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

Analizė Gydymas	N	Nesėkmė N (%)	Laiko iki nesėkmės mediana (mėnesiai)	HR ^a	HR PI 95 % ^a	p reikšmė ^b
Laikas iki gydymo nesėkmės 6 savaitę ar vėliau tyrime UV I						
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 vėliau tyrime UV II						
Pirminė analizė (ITT)						
Placebas	111	61 (55,0)	8,3	–	–	–
Adalimumabas	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

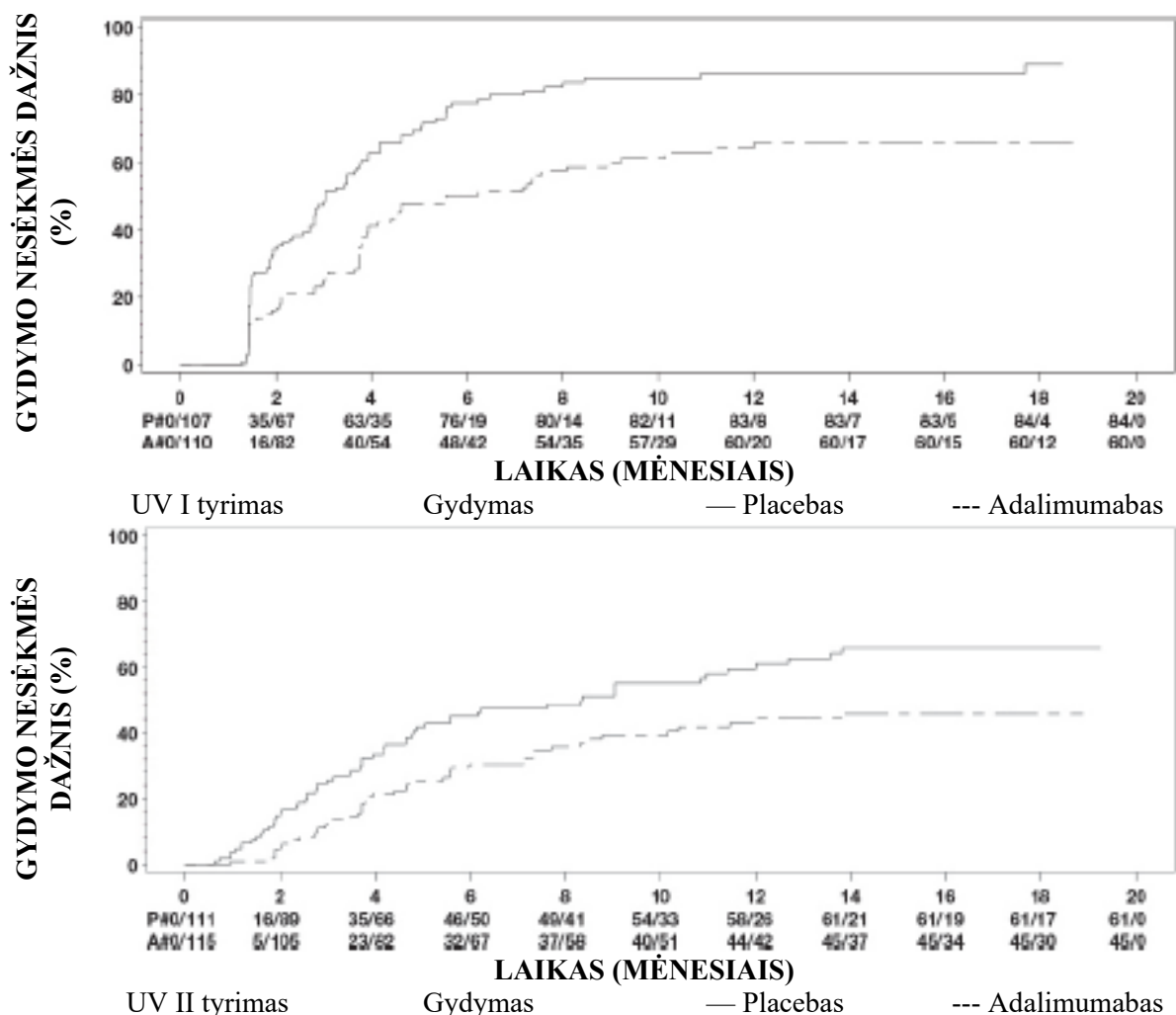
Pastaba: Gydymo nesėkmė 6 savaitę ar vėliau (tyrime UV I) arba 2 savaitę ar vėliau (tyrime UV II) buvo laikoma įvykiu. Gydymo nutraukimas dėl kitų priežasčių nei gydymo nesėkmė nutraukimo metu buvo ribojamas.

^a adalimumabo rizikos santykis lyginant su placebo iš proporcinės rizikos regresijos, gydymą laikant veiksnium.

^b dvipusė *P* reikšmė iš „Log rank“ testo.

^c NE = neįvertinta. Įvykiai užfiksuoti mažiau nei pusei rizikos grupės dalyvių.

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# = placebo (įvykių kiekis / rizikos grupės narių kiekis); A# = adalimumabas (įvykių kiekis / rizikos grupės narių kiekis).

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 %) 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 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 anksčiau nei 78 savaitę, 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 statistškai 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

Gydymo adalimumabu metu gali išsivystyti antikūnai prieš adalimumabą.

Prieš adalimumabą veikiančių antikūnų susidarymas yra susijęs su klirensu padidėjimu ir adalimumabo efektyvumo sumažėjimu. Akivaizdžios koreliacijos tarp antiadalimumabo antikūnų buvimo ir nepageidaujamo poveikio pasireiškimo nėra.

Vaikų populiacija

Jaunatvinis idiopatinis artritas (JIA)

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas (JIpA)

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

JIpA I

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo tiriami atliekant daugiacentrį atsitiktinės atrankos dvigubai koduotą paralelinių grupių tyrimą, kuriame dalyvavo 171 JIA poliartritu sergantis vaikas (nuo 4 iki 17 metų amžiaus). Atvirojoje įvadinėje fazėje (OL-LI) pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes: gydomus MTX (metotreksatu) ir negydomus MTX. Pacientai, kurie pateko į negydytą MTX grupę, niekada nebuvo gavę MTX arba gydymą MTX buvo nutraukę bent 2 savaites prieš pradėdami adalimumabo vartojimą. Nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU) ir/arba prednizono ($\leq 0,2$ mg/kg/parą ar daugiausiai 10 mg/parą) dozės nebuvo keistos. Atvirosios įvadinės fazės metu visi pacientai 16 savaičių kas antrą savaitę gavo nuo 24 mg/m² iki 40 mg (maksimaliai) adalimumabo. Pacientų susiskirstymas pagal amžių ir minimalios, vidutinės ar maksimalios dozės gavimą atvirosios fazės metu pateiktas 20 lentelėje.

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

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

Pacientai, kurie 16 savaitę pasiekė pediatriinio ACR 30 atsaką, galėjo būti atrinkti į dvigubai koduotą tyrimo fazę ir gauti arba adalimumabo nuo 24 mg/m² iki maksimalios 40 mg dozės, arba placebo kas antrą savaitę dar 32 savaites arba iki tol, kol liga paūmėja. Ligos paūmėjimas buvo apibrėžiamas kaip ≥ 30 % pablogėjimas nuo pradinio lygio ≥ 3 iš 6 pagrindinių pediatriinių ACR kriterijų, ≥ 2 aktyvūs

sąnariai ir jei > 30 % pagerėjo nedaugiau nei 1 iš 6 kriterijų. Po 32 savaičių, arba ligai paūmėjus, pacientai galėjo būti įtraukti į atvirą tyrimo pratęsimo fazę.

21 lentelė. Pediatrinio ACR 30 atsakas JIA tyrimo metu

Grupės	MTX		Be MTX	
Fazė				
OL-LI 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 ^a (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) ^b	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) ^c
Vidutinis laikas iki ligos paūmėjimo	> 32 savaitės	20 savaičių	> 32 savaitės	14 savaičių

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

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Tarp tų, kuriems atsakas pasireiškė 16-ąją savaitę (n = 144), Pediatric ACR 30/50/70/90 atsakas išliko iki šešerių metų tiems, kurie tyrime buvo gydomi adalimumabu. Viso 19 pacientų, iš jų 11 iš pradinės 4–12 metų amžiaus grupės ir 8 iš 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/m² kūno paviršiaus ploto (KPP) vienkartinės poodinės adalimumabo injekcijos dozes kas antrą savaitę, neviršijant maksimalios 20 mg vienkartinės dozės. Tyrimo metu dauguma pacientų kartu taip pat vartojo MTX, o kortikosteroidų arba NVNU vartojo mažiau pacientų.

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

Su entezitu susijęs artritas

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo tiriami atliekant daugiacentrį atsitiktinės atrankos, dvigubo kodavimo tyrimą, kuriame dalyvavo 46 vidutinio sunkumo su entezitu susijusiu artritu sergantys vaikai (nuo 6 iki 17 metų amžiaus) Pacientai atsitiktiniu būdu 12 savaičių kas antrą savaitę gavo adalimumabo, skiriant jo 24 mg/m² kūno paviršiaus ploto iki maksimalios 40 mg dozės, arba placebo. Po dvigubo kodavimo laikotarpio sekė atviras tyrimo laikotarpis, kurio metu pacientams buvo

skiriama po 24 mg/m² kūno paviršiaus ploto adalimumabo dozė iki maksimalios 40 mg dozės kas antrą savaitę, sušvirkščiant po oda, iki papildomų 192 savaitių. Pagrindinis vertinimo kriterijus buvo procentinis pokytis nuo pradinio įvertinimo 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 placebo vartojusiais pacientais, kurių pagrindinio vertinimo kriterijaus procentinio sumažėjimo vidurkis buvo –11,6 % (procentinio pokyčio mediana – –50,0 %). Aktyvių artrito pažeistų sąnarių skaičiaus sumažėjimas išliko per atvirąjį tyrimo laikotarpį iki 156-osios tyrimo savaitės 26 iš 31 (84 %) adalimumabą vartojusių pacientų, kurie liko dalyvauti tyrime. Nors duomenys nebuvo statistiškai reikšmingi, daugumai pacientų buvo pastebėtas klinikinis antrinių vertinimo kriterijų, tokių, kaip entezito pažeistų sričių, jautrių sąnarių skaičiaus, patinusių sąnarių skaičiaus, 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 (pagal bendrąjį gydytojo įvertinimą (angl. *Physicians Global Assessment – PGA*) apibrėžta ≥ 4 balais arba kai įtraukta > 20 % kūno paviršiaus ploto arba > 10 % kūno paviršiaus ploto su labai storais pakenkimais, arba kai psoriazės ploto ir sunkumo indeksas (PPSI) (angl. *Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 20 ar ≥ 10 , esant kliniškai reikšmingam veido, lytinių organų arba plaštakų / pėdų pakenkimui), kuriems liga buvo nepakankamai kontroliuojama vietiniu gydymu ir gydymu saulės spinduliais ar fototerapija.

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

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

	MTX^a N = 37	Adalimumabas 0,8 mg/kg kūno svorio kas antrą sav. N = 38
PPSI 75 ^b	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: Aiškus / minimalus ^c	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)

^a MTX = metotreksatas

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

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

Pacientams, kuriems nustatytas PPSI 75 ir PGA įvertinimas „Aiškus / minimalus“, buvo nutrauktas gydymas iki 36 savaitių 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 savaitių 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 „Aiškus / minimalus“ nustatytas 52,6 % (10 iš 19 tiriamųjų).

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

Supūliavęs hidradenitas paaugliams

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

Krono liga vaikams

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

Visiems pacientams buvo skiriamas atviras indukcinis gydymas, kurio dozė buvo nustatyta pagal jų kūno svorį: 160 mg 0-ą savaitę ir 80 mg 2-ąją savaitę asmenims, sveriantiems ≥ 40 kg, ir 80 mg, ir 40 mg, atitinkamai < 40 kg sveriantiems pacientams.

4-ąją savaitę pacientai, priklausomai nuo jų esamos kūno masės, buvo atsitiktinai suskirstyti 1:1 į Mažos dozės arba Standartinės dozės palaikomojo gydymo grupes. Žr. 23 lentelę.

23 lentelė. Palaikomasis gydymas

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

Veiksmingumo rezultatai

Pagrindinis vertinimo kriterijus – 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 24 lentelėje. Gydymo kortikosteroidais arba imunomodulatoriais nutraukimo rodikliai pateikti 25 lentelėje.

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

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

* p reikšmė lyginant Standartinę dozę su Maža doze.

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

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

¹ p reikšmė lyginant Standartinę dozę su Maža doze.

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

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

Statistiškai 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 vaikams tyrime, toliau tęsė dalyvavimą atviraime 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, 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 adalimumabu 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 ≥ 2 balais ir ≥ 30 % nuo pradinės vertės), buvo vienodai atsitiktine tvarka paskirstyti dvigubai koduotam palaikomajam gydymui adalimumabu 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 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 ≤ 2 ir nėra atskiros subvieneto > 1) 8-ą savaitę ir klinikinė remisija pagal FMS (visą Mayo skalės balą, angl. *Full Mayo Score*) (apibrėžiama kaip balas pagal Mayo skalę ≤ 2 be tarpinio balo > 1) 52-ą savaitę pacientams, kurie pasiekė klinikinį atsaką pagal PMS 8-ą savaitę.

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

26 lentelė. Klinikinė remisija pagal PMS 8-ą savaitę

	Adalimumabas^a Ne daugiau kaip 160 mg 0-ą savaitę / placebo 1-ą savaitę N=30	Adalimumabas^{b, c} Ne daugiau kaip 160 mg 0-ą savaitę ir 1-ą savaitę N=47
Klinikinė remisija	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)
^a Adalimumabas 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) 0-ą savaitę, placebo 1-ą savaitę ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) 2-ą savaitę ^b Adalimumabas 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) 0-ą savaitę ir 1-ą savaitę ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) 2-ą savaitę ^c 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 ≥ 3 balais ir ≥ 30 % nuo pradinės vertės) 8-ą savaitę atsaką turėjusiems pacientams, gleivinės gijimas pagal FMS (apibrėžiamas kaip Mayo endoskopijos balas ≤ 1) 8-ą savaitę atsaką turėjusiems pacientams, klinikinė remisija pagal FMS 8-ą savaitę remisiją patyrusiems pacientams, ir dalis tiriamųjų su remisija be kortikosteroidų pagal FMS tarp 8-ą savaitę atsaką turėjusių pacientų buvo įvertinta pacientams, kurie vartojo adalimumabą dvigubai koduotomis, ne didesnėmis kaip 40 mg (0,6 mg/kg) kas antrą savaitę ir ne didesnėmis kaip 40 mg (0,6 mg/kg) kas savaitę palaikomosiomis dozėmis (27 lentelė).

27 lentelė. Veiksmingumo rezultatai 52-ą savaitę

	Adalimumabas^a Ne daugiau 40 mg kas antrą savaitę N=31	Adalimumabas^b Ne daugiau 40 mg kas savaitę N=31
Klinikinė remisija 8-ą savaitę PMS atsaką turėjusiems pacientams	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klinikinis atsakas 8-ą savaitę PMS atsaką turėjusiems pacientams	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Gleivinės gijimas 8-ą savaitę PMS atsaką turėjusiems pacientams	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Klinikinė remisija 8-ą savaitę PMS remisiją turėjusiems pacientams	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Remisija be kortikosteroidų 8-ą savaitę PMS atsaką turėjusiems pacientams ^c	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
^a Adalimumabas 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg) kas antrą savaitę ^b Adalimumabas 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg) kiekvieną savaitę ^c Pacientams, kurie pradžioje kartu vartojo kortikosteroidus Pastaba. Pacientai, kuriems trūko duomenų 52-ą savaitę arba kurie buvo paskirti kartotiniam įsotinamajam ar palaikomajam gydymui, buvo laikomi kaip neturėję atsako 52-os savaitės vertinamosioms baigtims		

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

28 lentelė. Tiriamųjų vertinamųjų baigčių rezultatai pagal PUCAI

	8-a savaitė	
	Adalimumabas ^a Ne daugiau kaip 160 mg 0-ą savaitę / placebo 1-ą savaitę N=30	Adalimumabas ^{b,c} Ne daugiau kaip 160 mg 0-ą savaitę ir 1-ą savaitę N=47
Klinikinė remisija pagal PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Klinikinis atsakas pagal PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	52-a savaitė	
	Adalimumabas ^d Ne daugiau 40 mg kas antrą savaitę N=31	Adalimumabas ^e Ne daugiau 40 mg kas savaitę N=31
Klinikinė remisija pagal PUCAI 8-ą savaitę PMS atsaką turėjusiems pacientams	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Klinikinis atsakas pagal PUCAI 8-ą savaitę PMS atsaką turėjusiems pacientams	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)
^a Adalimumabas 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) 0-ą savaitę, placebo 1-ą savaitę ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) 2-ą savaitę ^b Adalimumabas 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) 0-ą savaitę ir 1-ą savaitę ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) 2-ą savaitę ^c Neįskaiciuojant 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 ^d Adalimumabas 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg) kas antrą savaitę ^e Adalimumabas 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg) kiekvieną savaitę 1-a pastaba. Abi pradinės grupės 4-ą ir 6-ą savaitėmis vartojo 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg). 2-a pastaba. Pacientai, kuriems trūko duomenų 8-ą savaitę, buvo laikomi neatitinkančiais vertinamųjų baigčių. 3-ia pastaba. Pacientai, kuriems trūko duomenų 52-ą savaitę arba kurie buvo paskirti kartotiniam įsotinamajam ar palaikomajam gydymui, buvo laikomi kaip neturėję atsako 52-os savaitės vertinamosioms baigtims.		

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

Gyvenimo kokybė

Adalimumabu gydomose grupėse kliniškai reikšmingi pagerėjimai nuo pradinės būklės buvo stebimi pagal IMPACT III ir slaugytojo darbo produktyvumo bei veiklos apribojimų (WPAI, angl. *Work Productivity and Activity Impairment*) klausimyno balus. Kliniškai reikšmingai padidėjo (pagerėjo) augimo greitis, palyginti su pradiniais duomenimis, tiriamiesiems, gydytiems adalimumabu, grupėse, ir kliniškai reikšmingai padidėjo (pagerėjo) kūno masės indeksas, palyginti su pradiniais duomenimis tiriamiesiems, kurie vartojo didelę ne daugiau kaip 40 mg (0,6 mg/kg) palaikomąją dozę kiekvieną savaitę.

Vaikų uveitas

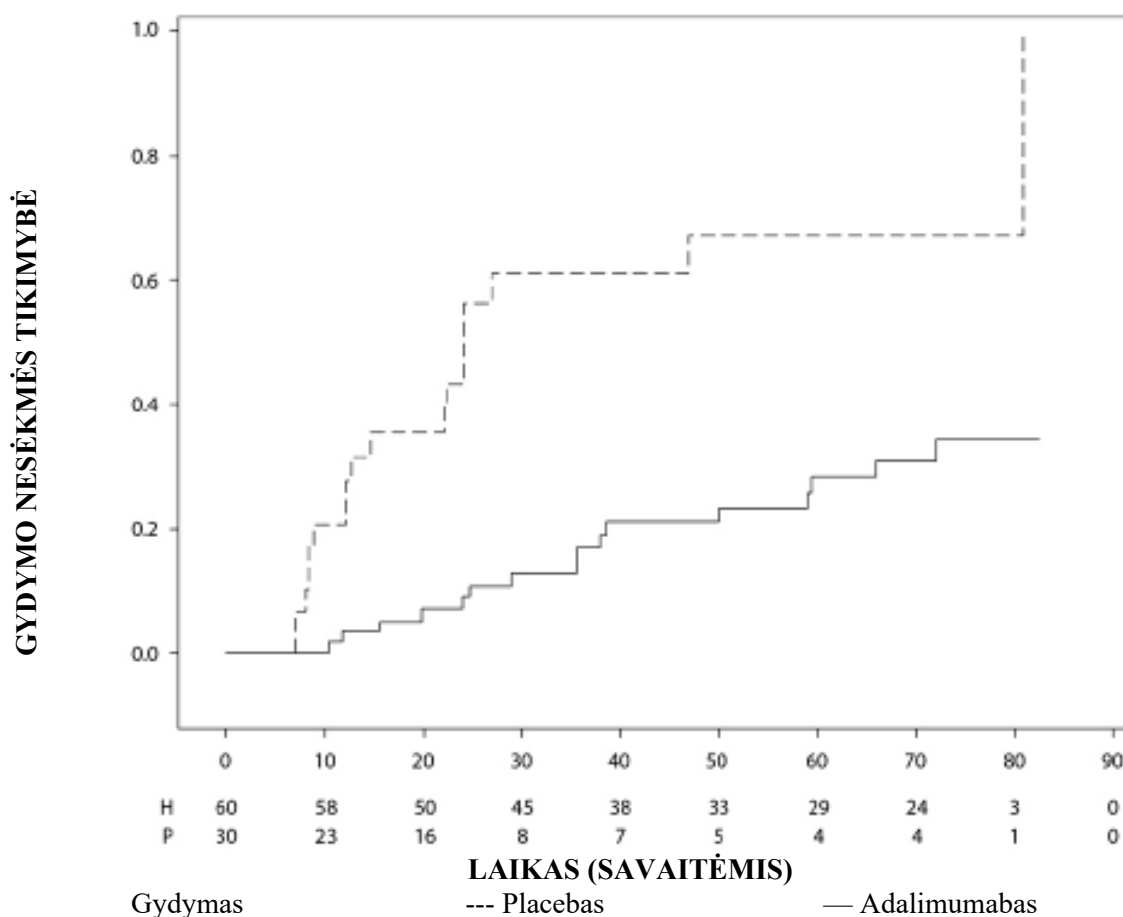
Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas atsitiktinių imčių dvigubai koduoto kontroliuojamo tyrimo su 90-čia vaikų nuo 2 iki < 18 metų, kurie sirgo su aktyviu jaunatviniu idiopatinio artritu susijusiu neinfekciniu priekiniu uveitu ir kuriems bent 12 savaičių trukmės gydymas metotreksatu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

Pagrindinė vertinimo kriterijus 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, nenumatytų vaistinių preparatų vartojimas ir ilgalaikis gydymo nutraukimas.

Klinikinis atsakas

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

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



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 preparato po 24 mg/m² (maksimali dozė 40 mg) po oda kas antrą savaitę, vidutinė pusiausvyrinė mažiausia adalimumabo koncentracija serume (tirta nuo 20 iki 48 savaitės) buvo $5,6 \pm 5,6$ µg/ml (102 % CV), kai kartu su adalimumabu metotreksato nevertota, ir $10,9 \pm 5,2$ µg/ml (47,7 % CV), kai kartu vartota metotreksato.

JIpA sergančių 2- < 4 metų amžiaus arba 4 metų ir vyresnių vaikų, sveriančių < 15 kg, kurie gydyti adalimumabu, skiriant 24 mg/m², vidutinė mažiausia adalimumabo koncentracija serume esant pusiausvyrinei apykaitai, skiriant adalimumabą be metotreksato, buvo 6,0 ± 6,1 µg/ml (101 % CV) ir 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2 % CV) kartu vartojant metotreksatą.

6–17 metų pacientams, sergantiems su entezitu susijusiu artritu, skiriant preparato po 24 mg/m² (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), nusistovėjus apykaitai vidutinė ±SD adalimumabo mažiausioji koncentracija dozė buvo maždaug 7,4 ± 5,8 µg/ml (79 % CV).

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 idiopatininiu artritu, Krono liga vaikams 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.

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

Pacientai, kurie tęsė atsitiktinės atrankos būdu parinktą gydymą, vidutinė (±SD) adalimumabo koncentracija 52 savaitę buvo 9,5 ± 5,6 µg/ml standartinės dozės grupėje ir 3,5 ± 2,2 µg/ml mažos dozės grupėje. Vidutinė koncentracija buvo palaikoma pacientams, kurie tęsė gydymą adalimumabu kas antrą savaitę 52 savaites. Pacientų, kuriems dozė buvo padidinta nuo kas antros savaitės iki kiekvienos savaitės, vidutinė (±SD) adalimumabo koncentracija serume 52-ąją savaitę buvo 15,3 ± 11,4 µg/ml (40/20 mg, kas savaitę) ir 6,7 ± 3,5 µg/ml (20/10 mg, kas savaitę).

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 idiopatininiu artritu, Krono liga vaikams ir su entezitu susijusiu artritu). Klinikinių įsotinosios dozės < 6 metų vaikams ekspozicijos duomenų nėra. Prognozuojama ekspozicija rodo, kad neskiriant metotreksato dėl įsotinosios dozės, pradžioje gali padidėti sisteminė ekspozicija.

Ekspozicijos ir atsako santykis vaikų populiacijoje

Remiantis klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo jaunatviniu idiopatininiu artritu (jaunatviniu idiopatininiu poliartritu ir su entezitu susijusiu artritu) sergantys pacientai, duomenimis buvo nustatytas ekspozicijos ir atsako santykis tarp preparato koncentracijos kraujo plazmoje ir Ped ACR 50 (pagerėjimas mažiausiai 50 %, vertinant pagal Amerikos reumatologijos koledžo kriterijus) atsako. Adalimumabo koncentracija kraujo plazmoje, kuri sukelia pusę didžiausios Ped ACR 50 atsako tikimybės (EC50), buvo 3 µg/ml (95 % PI: 1–6 µg/ml).

Ekspozicijos-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 % PI: atitinkamai 0,4–47,6 ir 1,9–10,5).

Suaugusiems

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

Kai reumatoidiniu artritu (RA) sergantiems suaugusiems pacientams 40 mg adalimumabo buvo švirkščijama 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 pusiausvyrinė koncentracija buvo 5 µg/ml.

Suaugusiems pacientams, sergantiems supūliavusiu hidradenitu, 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 doze kas savaitę, 12–36 savaitę vidutinė mažiausia pusiausvyrinė koncentracija siekė maždaug 8–10 µg/ml.

Krono liga sergantiems pacientams pradinio periodu, po įsotinosios 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. Pradiniu periodu, po įsotinosios 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.

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-ąją 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 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).

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 antiadalimumabo antikūnais, AAA) koncentracija serume buvo mažesnė pacientams, kuriems nustatyta AAA.

Kepenų arba inkstų funkcijos sutrikimas

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

Toksiškumo embriono-vaisiaus vystymuisi/perinataliniam vystymuisi tyrimai buvo atlikti su *cynomolgus* beždžionėmis, kurioms duota 0 mg/kg, 30 mg/kg ir 100 mg/kg (9–17 beždžionių grupėje) ir nebuvo nustatyta, kad adalimumabas darytų žalingą poveikį vaisiui. Nei kancerogeniškumo tyrimai, nei standartiniai vaisingumo ir perinatalinio 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

Mononatrio glutamatas
Sorbitolis (E420)
Metioninas
Polisorbatas 80
Vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

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

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

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

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

40 mg injekcinis tirpalas Hlio vienkartinio vartojimo flakone (I tipo stiklas), užkimštame guminiu kamščiu (fluoropolimeru laminuota butilo guma), aliuminio dangteliu ir nuplėšiamu sandarikliu.

Kiekvienoje pakuotėje yra 1 flakonas (0,8 ml sterilaus tirpalo), 1 tuščias sterilus injekcinis švirkštas, 1 sterili adata, 1 sterilus flakono adapteris ir 2 alkoholiu suvilgyti tamponai.

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

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN
Airija D13 R20R

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1319/007
EU/1/18/1319/008

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2018 m. rugsėjo 17 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2023 m. rugpjūčio 03 d

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hulio 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
Hulio 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Hulio 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

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

Hulio 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

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

Adalimumabas – tai rekombinantinis žmogaus monokloninis antikūnas, išgaunamas iš kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelių.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename užpildytame švirkšte arba užpildytame švirkštiklyje yra 38,2 mg sorbitolio (E420).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija).

Skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba blyškus rusvai geltonas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Reumatoidinis artritas

Hulio, vartojant kartu su metotreksatu, skiriamas:

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

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

Adalimumabą skiriant kartu su metotreksatu jis sumažina rentgenologiškai nustatomą sąnarių pažeidimo progresavimo rodiklį ir pagerino fizinę funkciją.

Jaunatvinis idiopatinis artritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas

Hulio, kartu su metotreksatu skiriamas pacientams nuo 2 metų amžiaus, sergantiems aktyviu jaunatviniu idiopatinio poliartritu, kai vieno ar daugiau ligą modifikuojančių vaistų nuo reumato

(LMARV) poveikis yra nepakankamas. Hulio gali būti skiriamas monoterapijai tada, kai metotreksatas netoleruojamas arba kai toliau gydyti metotreksatu netinkama (informaciją apie monoterapijos efektyvumą žr. 5.1 skyriuje). Adalimumabo vartojimas jaunesniems kaip 2 metų pacientams nėra ištirtas.

Su entezitu susijęs artritas

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

Ašinis spondiloartritas

Ankilozuojantis spondilitas (AS)

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

Ašinis spondiloartritas be radiologinių AS požymių

Hulio skirtas gydyti suaugusius pacientus, sergančius sunkiu ašiniu spondiloartritu be radiologinių AS požymių, bet turinčius objektyvių uždegimo požymių, remiantis padidėjusia CRP koncentracija ir / ar MRT duomenimis, kuriems stebimas nepakankamas atsakas į gydymą nesteroidiniais priešuždegiminiais vaistais ar kurie netoleruoja šių vaistų.

Psoriazinis artritas

Hulio vartojamas suaugusiųjų aktyvaus ir progresuojančio psoriazinio artrito gydymui tada, kai atsakas į prieš tai taikytą ligą modifikuojantį antireumatinį gydymą yra nepakankamas. Nustatyta, kad adalimumabas lėtina rentgenu nustatomą periferinių sąnarių pažeidimo progresavimą pacientams, kurie serga daug sąnarių simetriškai pažeidžiančia ligos forma (žr. 5.1 skyrių), ir gerina jų fizinę funkciją.

Psoriazė

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

Plokštelinė psoriazė vaikams

Hulio 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

Hulio vartojamas aktyviam vidutinio sunkumo ir sunkiam supūliavusiam hidradenitui (pūlingam prakaito liaukų uždegimui) gydyti 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

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

Krono liga vaikams

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

Opinis kolitas

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

Opinis kolitas vaikams

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

Uveitas

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

Vaikų uveitas

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

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

Gydant Hulio kartu optimaliomis dozėmis turi būti skiriami kiti vaistiniai preparatai (pvz., kortikosteroidai ir / ar imunomodulatoriai).

Dozavimas

Reumatoidinis artritas

Reumatoidiniu artritu sergantiems suaugusiems rekomenduojama 40 mg Hulio dozė. Ši dozė švirkščijama į poodį kas antrą savaitę. Gydantis Hulio toliau vartoti metotreksatą.

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

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

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

Hulio gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokių farmacinių formų, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Vartojimo nutraukimas

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

Turimi duomenys rodo, kad vėl pradėjus vartoti adalimumabą 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 Hulio dozė pacientams, sergantiems ankilozuojančiu spondilitu, ašiniu spondiloartritu be radiologinių AS požymių ir sergantiems psoriaziniu artritu yra 40 mg adalimumabo, skiriamo kaip viena dozė, kas antrą savaitę injekuojant 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 Hulio dozė yra pradinė 80 mg dozė, sušvirkščiama po oda, vėliau, praėjus savaitei po pradinės dozės, kas antrą savaitę po oda sušvirkščiama po 40 mg.

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

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

Hulio gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokių farmacinių formų, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Supūliavęs hidradenitas

Rekomenduojama pradinė Hulio dozė suaugusiems pacientams, sergantiems supūliavusiu hidradenitu, yra 160 mg 1-ąją dieną (skiriant keturias injekcijas po 40 mg per parą arba po dvi 40 mg injekcijas per parą dvi paras iš eilės), po to po dviejų 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, gydant Hulio gali būti tęsiamas antibiotikų vartojimas. Gydant Hulio pacientui rekomenduojama ant supūliavusio hidradenito pažeistų vietų kasdien naudoti antiseptinį pavilgą.

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 40 mg Hulio dozę kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę (žr. skyrių 5.1).

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

Hulio gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokių farmacinių formų, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Krono liga

Rekomenduojama pradinė įsotinamaoji Hulio 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 40 mg injekcijas per vieną parą arba po dvi 40 mg injekcijas per parą dvi paras iš eilės), po to 80 mg 2-ąją savaitę (skiriant dvi 40 mg injekcijas per vieną parą), bet reikia nepamiršti, kad nepageidaujamų reiškinių rizika yra didesnė pradinio įsotinamojo gydymo metu.

Po pradinio įsotinamojo gydymo rekomenduojama dozė yra 40 mg kas antrą savaitę į poodį. Bet, jeigu pacientui nustojus vartoti Hulio ligos požymiai ir simptomai pasikartoja, galima vėl pradėti vartoti Hulio. Yra nedaug duomenų apie tuos atvejus, kai 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.

Kai kuriems pacientams, kurių atsakas į gydymą 40 mg Hulio doze kas antrą savaitę sumažėjęs, gali būti naudinga padidinti vaisto dozę iki 40 mg Hulio 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 savaitių. Jei per šį laikotarpį atsakas nebuvo gautas, reikia iš naujo įvertinti, ar tikslinga tęsti gydymą.

Hulio gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokių farmacinių formų, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Opinis kolitas

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

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

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

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

Hulio gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokių farmacinių formų, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Uveitas

Suaugusiesiems, sergantiems uveitu, rekomenduojama pradinė Hulio 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 Hulio gali būti pradėtas derinyje su kortikosteroidais ir / arba su kitais nebiologiniais imunomodulatoriais. Vadovaujantis klinicine praktika, kartu vartojamų kortikosteroidų dozę galima pradėti mažinti praėjus dviem savaitėms nuo gydymo Hulio pradžios.

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

Hulio gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokių farmacinių formų, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Dozės koreguoti nereikia.

Inkstų ir (arba) kepenų funkcijos nepakankamumas

Adalimumabo poveikis šioms pacientams netirtas. Negalima pateikti rekomendacijų dėl dozių.

Vaikų populiacija

Jaunatvinis idiopatinis artritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas nuo 2 metų amžiaus

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

1 lentelė. Hulio dozė pacientams, sergantiems jaunatviniu idiopatinio poliartritu

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

Turimi duomenys rodo, kad klinikinis atsakas paprastai pasiekiamas per 12 gydymo savaitių. Jei per šį laikotarpį atsakas nebuvo gautas, reikia spręsti, ar tikslinga tęsti gydymą.

Taikant šią indikaciją, adalimumabas nėra skirtas vartoti jaunesniems kaip 2 metų amžiaus pacientams.

Hulio gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokių farmacinių formų, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Su entezitu susijęs artritas

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

2 lentelė. Hulio dozė 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.

Hulio gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokių farmacinių formų, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Psoriazinis artritas ir ašinis spondiloartritas, įskaitant ankilozuojantį spondilitą.

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

Plokštelinė psoriazė vaikams

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

3 lentelė. Hulio dozė vaikams, sergantiems plokšteline psoriaze

Paciento svoris	Dozavimo režimas
Nuo 15 kg iki < 30 kg	Pradinė 20 mg dozė ir vėliau kas antrą savaitę po 20 mg (pradedant nuo kitos savaitės po pradinės dozės)
≥ 30 kg	Pradinė 40 mg dozė ir vėliau kas antrą savaitę po 40 mg (pradedant nuo kitos savaitės po pradinės dozės)

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

Jei Hulio 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.

Taikant šią indikaciją adalimumabas nėra skirtas vartoti jaunesniems kaip 4 metų amžiaus vaikams.

Hulio gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokių farmacinių formų, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

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

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

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

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

Jei reikia, gydant Hulio gali būti tęsiamas antibiotikų vartojimas. Gydant Hulio pacientui rekomenduojama ant supūliavusio hidradenito pažeistų vietų kasdien naudoti antiseptinį pavilgą.

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

Jei gydymas pertraukiamas, gydymą Hulio 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.

Hulio gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokių farmacinių formų, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Krono liga vaikams

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

4 lentelė. Hulio dozavimas vaikams, sergantiems Krono liga

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

Hulio gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokių farmacinių formų, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Opinis kolitas vaikams

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

5 lentelė. Hulio dozė opiniu kolitu sergantiems vaikams

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

≥ 40 kg	160 mg 0-ą savaitę (leidžiamos keturios 40 mg injekcijos per vieną parą arba dvi 40 mg injekcijos per parą dvi paras iš eilės) ir 80 mg 2-ą savaitę (leidžiama dvi 40 mg injekcijos per vieną parą)	80 mg kas antrą savaitę
---------	---	-------------------------

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

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

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

Hulio gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokių farmacinių formų, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Vaikų uveitas

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

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

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

Adalimumabo vartojimas jaunesniems kaip 2 metų amžiaus vaikams pagal šią indikaciją yra neįteisintas.

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

Hulio gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokių farmacinių formų, priklausomai nuo kiekvieno paciento gydymo reikmių.

Vartojimo metodas

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

Pacientams, kuriems reikia skirti mažesnę nei visą 40 mg dozę, galima naudoti 40 mg vaikams skirtą flakoną.

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

Navikų nekrozės faktoriaus (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 adalimumabu būtina atidžiai stebėti dėl infekcijų, įskaitant ir tuberkuliozės. Kadangi adalimumabo eliminacija gali trukti iki keturių mėnesių, todėl visą šį laikotarpį reikėtų tęsti stebėjimą.

Hulio 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, kokcidiodomikozė ar blastomikozė, prieš pradedant gydymą Hulio turi būti apsvarstyta to gydymo rizika ir nauda (žr. „Kitos oportunistinės infekcijos“).

Pacientus, kuriems gydantis Hulio 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, Hulio vartojimą nutraukti. Gydytojai turi būti atsargūs, nusprendę 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 adalimumabu gydomiems pacientams pasireiškiančias sunkias infekcijas, įskaitant sepsį, kurios sukeltos bakterijų, mikobakterijų, invazinių grybelinių, parazitų, virusinių ar kitų oportunistinių infekcijų, tokių kaip listeriozė, legioneliozė ir pneumocistinė infekcija.

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

Visus pacientus, kuriems numatoma skirti Hulio, 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., paimti tuberkulino mėginį ir atlikti 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 Hulio (žr. 4.3 skyrių).

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

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

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

Apie profilaktinį prieštuberkuliozinį gydymą taip pat reikia pagalvoti prieš pradedant Hulio gydyti pacientus, kurie turi kelis ar reikšmingus tuberkuliozės rizikos veiksnius (net jei mėginiai tuberkuliozei yra neigiami), taip pat pacientus, kurie anksčiau sirgo latentine arba aktyvia tuberkulioze, kuriems negalima patvirtinti, kad buvo paskirtas adekvatus gydymo kursas.

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

Pacientams būtina nurodyti, kad kreiptųsi į gydytoją, jeigu vartojant Hulio arba po gydymo šiuo vaistiniu preparatu pasireiškia tuberkuliozinei infekcijai būdingų požymių ir (arba) simptomų (pvz., nepraeinantis kosulys, išsekimas / 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 (esant šokui arba jo nesant), reikia įtarti invazinę grybelinę infekciją, nedelsiant nutraukti gydymą Hulio. 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 pradedant gydyti adalimumabu, pacientus reikia ištirti dėl HBV infekcijos. Pacientams, kuriems gautas teigiamas hepatito B infekcijos tyrimo rezultatas, rekomenduojama gydytojo, turinčio hepatito B gydymo patirties, konsultacija.

HBV nešiotojus, kuriuos reikia gydyti Hulio, 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 Hulio reikia nutraukti ir pradėti veiksmingą priešvirusinį gydymą bei atitinkamą palaikomąjį gydymą.

Neurologiniai reiškiniai

TNF antagonistai, įskaitant ir adalimumabą, retais atvejais siejami su centrinės nervų sistemos demielinizuojančių ligų, įskaitant išsėtinę sklerozę ir optinį neuritą, periferinės nervų sistemos demielinizuojančių ligų, įskaitant *Guillain-Barre* sindromą, klinikinių požymių atsiradimu arba paūmėjimu ir (ar) šioms ligoms būdingų požymių, nustatomų radiografiniais tyrimais, atsiradimu. Gydytojas turėtų gerai pasvarstyti, ar skirti adalimumabą pacientams, kuriems yra ar neseniai atsirado

demyelinizuojančių centrinės ar periferinės nervų sistemos sutrikimų; pasireiškus kuriam nors iš šių sutrikimų, reikia apsvaistyti Hulio vartojimo nutraukimą. Yra žinomas ryšys tarp vidurinio uveito ir demyelinizuojančių centrinės nervų sistemos sutrikimų. Pacientams, sergantiems neinfekciniu viduriniu uveitu, prieš pradėdant gydymą Hulio ir reguliariai gydymo metu reikia atlikti neurologinį įvertinimą, kad būtų įvertinta, ar nėra demyelinizuojančių 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 su adalimumabo vartojimu susijusias alergines reakcijas, įskaitant anafilaksiją. Pasireiškus anafilaksinei ar kitokiai sunkiai alerginei reakcijai, Hulio vartojimą reikia 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 navikų, įskaitant limfomą, atvejų 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-antagonistų gydomiems pacientams negalima atmesti galimos limfomų, leukemijos ir kitų piktybinių procesų rizikos.

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

Vaistiniui 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 uždegiminei žarnų ligai gydyti kartu vartojo azatioprino ar 6-merkaptopurino. Adalimumabą skiriant kartu su azatioprinu ar 6-merkaptopurinu reikia gerai apsvaistyti galimą pavojų. Hulio gydomiems pacientams paneigti 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 adalimumabą atsirado piktybinis procesas, neatlikta. Todėl būtina imtis papildomų atsargumo priemonių, jeigu numatoma gydyti šiuos pacientus adalimumabu (žr. 4.8 skyrių).

Prieš pradėdant gydyti Hulio ir gydymo metu, visus pacientus, ypač tuos, kurie anksčiau buvo intensyviai gydomi imunosupresantais, ar pacientus, sergančius psoriaze, kuriems buvo skiriamas gydymas psoralenu + ultravioletiniais A spinduliais (PUVA gydymas), reikia iširti 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 – sunkia lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) forma, buvo gauta pranešimų apie didesnę piktybinių navikų, dažniausiai plaučių ar galvos bei kaklo srities, atvejų skaičių tarp infliksimabo 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 piktybiiniams navikams, reikia atsargiai skirti TNF-antagonistus.

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

Hematologinės reakcijos

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

Vakcinacija

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

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

Pacientai, vartojantys adalimumabą, gali būti skiepijami vakcinomis, išskyrus gyvas vakcinas. Nerekomenduojama skirti gyvų vakcinų kūdikiams (pvz., BCG vakcinos), turėjusiems kontaktą su adalimumabu *in utero* laikotarpiu 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. Adalimumabą reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra nesunkus širdies nepakankamumas (I/II NYHA klasė). Adalimumabo 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 Hulo reikia nutraukti.

Autoimuniniai procesai

Gydymas Hulo gali sąlygoti autoimuninių antikūnų susidarymą. Nežinoma, ar ilgai vartojamas adalimumabas turi įtakos autoimuninių ligų atsiradimui. Jei po gydymo Hulo pacientui pasireiškia simptomai, panašūs į vilkligės sindromui būdingus simptomus, ir yra teigiama antikūnų reakcija prieš dvigrandę DNR, toliau gydyti Hulo 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 gali pasireikšti, vartojant anakinrą su kitais TNF-antagonistais. Todėl adalimumabo derinti su anakinra nerekomenduojama (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, taip pat dėl kitų galimų farmakologinių sąveikų (žr. 4.5 skyrių).

Chirurgija

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

Plonosios žarnos obstrukcija

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

Senyvi pacientai

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

Vaikų populiacija

Žr. anksčiau pateiktą poskyrį „Vakcinacija“.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Sorbitolis

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra sorbitolio (E420).

Šio vaistinio preparato negalima vartoti ar duoti pacientams, kuriems nustatytas įgimtas fruktozės netoleravimas (IFN).

Natris

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

Polisorbatas 80

Šio vaistinio preparato kiekviename 40 mg užpildytame švirkšte ir kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 0,8 mg polisorbato 80, tai atitinka 1,0 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 psoriazinu 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 adalimumabo vartoti kartu su anakinra (žr. 4.4 skyrių).

Nerekomenduojama adalimumabo vartoti kartu su abataceptu (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterys turi vartoti adekvačią kontracepciją nėštumui išvengti Hulo vartojimo metu ir dar mažiausiai 5 mėnesius po paskutinės 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.

I prospektyvų kohortinį registrą buvo atrinktos 257 moterys, sergančios reumatoidiniu artritu (RA) arba Krono liga (KL), gydytos adalimumabu bent pirmojo trimestro metu, ir 120 adalimumabu negydytų moterų, sergančių RA arba KL. Pagrindinis vertinimo kriterijus buvo reikšmingų apsigimimų, nustatytų kūdikio gimimo metu, dažnis. Nėštumų skaičius, kai gimė mažiausiai vienas gyvas kūdikis su reikšmingu apsigimimu, buvo 6 iš 69 (8,7 %) adalimumabu gydytų moterų, sergančių RA, ir 5 iš 74 (6,8 %) adalimumabu negydytų moterų, sergančių RA (nekoreguotas šansų santykis – 1,31; 95 % pasikliautinis intervalas – 0,38-4,52) ir 16 iš 152 (10,5 %) adalimumabu gydytų moterų, sergančių KL, bei 3 iš 32 (9,4 %) adalimumabu negydytų moterų, sergančių KL (nekoreguotas šansų santykis – 1,14; 95 % pasikliautinis intervalas – 0,31-4,16). Bendrai vertinant RA ir KL sergančias moteris, koreguotas šansų santykis (atsižvelgiant į skirtumus pradinio vertinimo metu) buvo 1,10 (95 % pasikliautinis intervalas – 0,45-2,73). Nebuvo nustatyta aiškių skirtumų, vertinant adalimumabu gydytų moterų ir negydytų moterų antrinius vertinimo kriterijus: 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 atsitiktinio kodavimo metodas.

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

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

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

Žindymas

Paskelbtuose literatūros šaltiniuose pateikiama ribota informacija apie tai, kad adalimumabas išskiriamas į motinos pieną labai mažomis koncentracijomis. Galimas adalimumabo kiekis motinos piene atitinka nuo 0,1 iki 1 adalimumabo koncentracijos motinos kraujo serume. Imunoglobulino G baltymai, vartojami per burną, žarnyne yra suskaldomi, todėl jų biologinis prieinamumas yra žemas.

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

Vaisingumas.

Ikiklinikinių duomenų apie adalimumabo poveikį vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

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

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Iki 60 mėnesių ar ilgesnių kontroliuojamų pagrindinių tyrimų ir atviros fazės tyrimų metu adalimumabas buvo tirtas su 9506 pacientais. Į šiuos tyrimus buvo įtraukti pacientai, sergantys reumatoidiniu artritu, su trumpalaikė ir užsitęsusia ligos eiga, jaunatviniu idiopatininiu artritu (jaunatviniu idiopatininiu poliartritu ir su entezitu susijusiu artritu), o taip pat pacientai, sergantys ašiniu spondiloartritu (ankilozuojančiu spondilitu, ašiniu spondiloartritu be radiologinių ankilozuojančio spondilito (AS) požymių), psoriazinio artritu, Krono liga, opiniu kolitu, psoriaze, supūliavusiu hidradenitu ir uveitu. Į pagrindinius kontroliuojamus tyrimus buvo įtraukti 6089 pacientai, gavę adalimumabo, ir 3081 pacientas, gydytas placebu 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. Prie jų priskiriami ir reti pranešimai apie pancitopeniją, aplazinę anemiją, centrinės ir periferinės nervų sistemos nervų mielininio dangalo nykimo reiškinius bei pranešimai apie vilkligę, su vilklige susijusias būkles ir Stivenso-Džonsono (*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 vaistui patekus į rinką. Reakcijos yra išvardytos žemiau pateiktoje 7 lentelėje pagal organų sistemas ir dažnį: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas ($\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas ($\geq 1/1000$ iki $< 1/100$); retas ($\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$) 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“ (OSK), 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, kandidamikozę ir gripą), virškinimo trakto infekcijos (įskaitant virusinį gastroenteritą), odos ir minkštųjų audinių infekcijos (įskaitant paronychią, celiulitą, impetigą, nekrotizuojantį fascitą ir juostinę pūslelinę), ausų infekcijos, burnos ertmės infekcijos (įskaitant <i>herpes simplex</i> , burnos ertmės herpes ir dantų infekcijas), lytinių takų infekcijos (įskaitant vulvovaginalinę grybelinę infekciją), šlapimo takų infekcijos (įskaitant pielonefritą), grybelinės infekcijos, sąnarių infekcijos
	Nedažnas	Neurologinės infekcijos (įskaitant virusinį meningitą), oportunistinės infekcijos ir tuberkuliozė (įskaitant kokcidiodiomikozę, histoplazmozę ir <i>mycobacterium avium</i> komplekso infekcijas), bakterinės infekcijos, akių infekcijos, divertikulitas ¹⁾
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų ir cistos, ir polipai)*	Dažnas	Odos vėžys išskyrus melanomą (įskaitant bazalinių ląstelių karcinomą ir plokščialąstelinę karcinomą), gerybinė neoplazma
	Nedažnas	Limfoma **, dauginė organų neoplazma (įskaitant krūtų vėžį, plaučių vėžį ir skydliaukės neoplazmą), melanoma **
	Retas	Leukemija ¹⁾
	Dažnis nežinomas	Hepatospleninė T-ląstelių limfoma ¹⁾ , Merkelio ląstelių karcinoma (neuroendokrininė odos karcinoma) ¹⁾ , Kapoši sarkoma

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai*	Labai dažnas	Leukopenija (įskaitant neutropeniją ir agranulocitozę), anemija
	Dažnas	Leukocitozė, trombocitopenija
	Nedažnas	Idiopatinė trombocitopeninė purpura
	Retas	Pancitopenija,
Imuninės sistemos sutrikimai*	Dažnas	Padidėjusio jautrumo reakcijos, alergijos (įskaitant sezonines alergijas)
	Nedažnas	Sarkoidozė ¹⁾ , vaskulitas
	Retas	Anafilaksinė reakcija ¹⁾
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažnas	Lipidų kiekio padidėjimas
	Dažnas	Hipokalemija, šlapimo rūgšties kiekio padidėjimas, nenormalus natrio kiekis kraujyje, hipokalcemija, hiperglikemija, hipofosfatemija, dehidracija
Psichikos sutrikimai	Dažnas	Nuotaikos svyravimai (įskaitant depresiją), nerimas, nemiga;
Nervų sistemos sutrikimai*	Labai dažnas	Galvos skausmas
	Dažnas	Parestezijos (įskaitant hipoesteziją), migrena, nervinių šaknelių užspaudimas
	Nedažnas	Galvos smegenų kraujagyslių sutrikimas ¹⁾ , tremoras; neuropatija
	Retas	Išsėtinė sklerozė; mielininio dangalo sutrikimai (pvz., optinis neuritas, <i>Guillain-Barré</i> sindromas) ¹⁾

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Akių sutrikimai	Dažnas	Regėjimo blogėjimas; konjunktyvitas; blefaritas; akių tinimas
	Nedažnas	Diplopija
Ausų ir labirintų sutrikimai	Dažnas	Svaigulys
	Nedažnas	Kurtumas, spengimas ausyse
Širdies sutrikimai*	Dažnas	Tachikardija
	Nedažnas	Miokardo infarktas ¹⁾ , aritmija; kongestinis širdies nepakankamumas
	Retas	Širdies sustojimas
Kraujagyslių sutrikimai	Dažnas	Hipertenzija, karščio bangos, hematomos
	Nedažnas	Aortos aneurizma, arterijų okliuzija, tromboflebitas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai*	Dažnas	Astma, dusulys, kosulys
	Nedažnas	Plaučių embolija ¹⁾ , intersticinė plaučių liga, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, pneumonitas, skystis pleuroje ¹⁾
	Retas	Plaučių fibrozė ¹⁾
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Pilvo skausmas, pykinimas ir vėmimas
	Dažnas	VT kraujavimas, dispepsija, gastroezofaginio reflukso liga, sausumo sindromas
	Nedažnas	Kasos uždegimas, rijimo sutrikimas, veido edema

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
	Retas	Žarnyno perforacija ¹⁾
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai*	Labai dažnas	Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas
	Nedažnas	Cholecistitas ir tulžies pūslės akmenligė, kepenų steatozė; bilirubino kiekio padidėjimas,
	Retas	Hepatitas, hepatito B reaktyvacija ¹⁾ , autoimuninis hepatitas ¹⁾
	Dažnis nežinomas	Kepenų nepakankamumas ¹⁾
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas	Bėrimas (įskaitant ir besilupantį bėrimą)
	Dažnas	Psoriazės pablogėjimas arba naujas proveržis (įskaitant delnų ir pėdų pustulinę žvynelinę) ¹⁾ , dilgėlinė; kraujosruvos (įskaitant ir purpurą), dermatitas (įskaitant egzemą), nagų lūžinėjimas, padidėjęs prakaitavimas, alopecija ¹⁾ , niežulys
	Nedažnas	Naktinis prakaitavimas, randai
	Retas	Daugiaformė eritema ¹⁾ , Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas ¹⁾ , angioneurozinė edema ¹⁾ , odos vaskulitas ¹⁾ , lichenoidinė odos reakcija ¹⁾
	Dažnis nežinomas	Dermatomiozito simptomų pablogėjimas ¹⁾
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas	Kaulų ir raumenų skausmai
	Dažnas	Raumenų spazmai (įskaitant kraujo kreatinfosfokinazės kiekio padidėjimą)
	Nedažnas	Rabdomiolizė, sisteminė raudonoji vilkligė
	Retas	Į vilkligę panašus sindromas ¹⁾
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažnas	Inkstų funkcijos nepakankamumas, hematurija
	Nedažnas	šlapinimasis naktį

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

* platesnė informacija pateikta 4.3, 4.4 ir 4.8 skyriuose.

** įskaitant atvirus tęstinius tyrimus.

1) įskaitant duomenis, gautus iš spontaninių pranešimų.

2) per 4–6 mėnesių gydymo laikotarpį vidutinis kūno svorio pokytis nuo pradinio svorio vartojant adalimumabą suaugusiems svyravo nuo 0,3 kg iki 1,0 kg, palyginti su svorio pokyčio svyravimu nuo -0,4 kg iki 0,4 kg vartojant placebą. Svorio padidėjimas 5–6 kg taip pat nustatytas atliekant ilgalaikius tęstinius tyrimus, kai vidutinė vaistinio preparato ekspozicija buvo maždaug 1–2 metai ir nebuvo kontrolinės grupės, ypač Krono liga ir opinis kolitas sergantiems pacientams. Šį poveikį lemiantis mechanizmas yra neaiškus, tačiau galėtų būti siejamas su adalimumabo 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 vartojusiems adalimumabą 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 gydytiems adalimumabu 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), tame tarpe buvo stebimi tuberkuliozės atvejai (įskaitant miliarinę ir ekstrapulmoninės lokalizacijos tuberkuliozę) ir invazinės oportunistinės infekcijos (pvz., diseminuota ar ekstrapulmoninė histoplazmozė, blastomikozė, kokcidioidomikozė, pneumocistinė infekcija, kandidamikozė, aspergiliozė ir listeriozė). Dauguma tuberkuliozės atvejų pasireiškė per pirmuosius aštuonis mėnesius nuo gydymo pradžios, jie galimai atspindi latentinės ligos recidyvą.

Piktybiniai navikai ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Vykdamas adalimumabo tyrimą su jaunatviniu idiopatinio artritu (jaunatviniu idiopatinio poliartritu ir su entezitu susijusiu artritu) sergančiais pacientais 249 pediatriiniams pacientams per 655,6 paciento metų piktybinių navikų nebuvo stebėta. Be to, Krono liga sergantiems vaikams atlikto adalimumabo tyrimo metu 192 vaikams per 498,1 paciento metų nebuvo stebėta jokių piktybinių susirgimų. Vaikams, sergantiems lėtine plokšteline psoriaze, atlikto adalimumabo tyrimo 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. Uveitu sergantiems vaikams atliktų adalimumabo tyrimų metu 60 vaikų per 58,4 paciento metų nebuvo stebėta jokių piktybinių susirgimų.

Vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu reumatoidiniu artritu, ankilozuojančiu spondilitu, ašiniu spondiloartritu be radiologinių AS požymių, psoriaziniu artritu, psoriaze, supūliavusiu hidradenitu, Krono liga, opinio kolitu ir uveitu sergantys suaugę pacientai dalyvavo pagrindiniuose bent 12 savaičių trukmės adalimumabo tyrimuose, kurių kontroliuojamųjų dalių metu stebėtas nelimfominių piktybinių navikų arba nemelanominio odos vėžio dažnis buvo (95 % 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 metų tarp 3444 kontrolinės grupės pacientų (vidutinė gydymo adalimumabu trukmė buvo 4,0 mėnesiai, o kontrolinės grupės pacientų – 3,8 mėnesiai). 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 metų, 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.

Įdiegus 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 vaistinis preparatas pateko 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 dviem 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 reumatoidiu ir psoriazinio artritu sergantiems pacientams, kurių liga buvo kontroliuojama nuo 4 iki 104 savaičių, ALT koncentracijos 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 idiopatinio poliartritu, ir 6–17 metų pacientais, sergančiais su entezitu susijusiu artritu, ALT koncentracijos padidėjimas $\geq 3 \times \text{VNR}$ pasireiškė 6,1% adalimumabu gydytų pacientų ir 1,3 % kontroliniu metodu gydytų pacientų. Dauguma atvejų ALT padidėjo tuomet, kai kartu buvo skiriama metotreksato. Nebuvo nustatyta ALT koncentracijos padidėjimo $\geq 3 \times \text{VNR}$ III fazės adalimumabo tyrimuose pacientams, sergantiems jaunatviniu idiopatinio poliartritu, kurių amžius buvo nuo 2 iki < 4 metų.

Krono liga ir opinis kolitas sergantiems pacientams, kurių liga buvo kontroliuojama nuo 4 iki 52 savaičių, atliktų kontroliuojamų III fazės adalimumabo klinikinių tyrimų metu. ALT padidėjimas $\geq 3 \times \text{VNR}$ pasireiškė 0,9 % adalimumabu gydytų pacientų ir 0,9 % kontroliniu metodu gydytų pacientų.

III fazės adalimumabo tyrimą 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 $\geq 3 \times \text{VNR}$ 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 % kontroliniu metodu gydytų pacientų.

Vaikams, sergantiems plokšteline psoriaze, III fazės adalimumabo 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 supūliavusiu hidradenitu, esant nuo 12 iki 16 savaičių trukmės kontroliniam laikotarpiui, buvo nustatytas ALT padidėjimas, ≥ 3 kartus viršijantis viršutinę normos ribą, 0,3 % adalimumabu gydytų pacientų ir 0,6 % pacientų iš kontrolinės grupės.

Kontroliuojamuose adalimumabo tyrimuose (kai pradinė dozė 80 mg 0 savaitę, vėliau skiriama po 40 mg kas antrą savaitę, pradedant nuo 1 savaitės) suaugusiems pacientams, sergantiems uveitu, vartojant adalimumabą arba placebo iki 80 savaičių, ekspozicijos medianai esant 166,5 dienos, kai buvo skiriamas adalimumabas, ir 105,0 dienos, kai buvo skiriamas placebo, nustatytas ALT

padidėjimas, ≥ 3 kartus viršijantis viršutinę normos ribą, 2,4 % adalimumabu gydytų pacientų ir 2,4 % pacientų iš kontrolinės grupės.

Kontroliuojamame adalimumabo III fazės opiniu kolitu sergančių vaikų (N=93) klinikiname tyrime, kuriame buvo vertinami 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg) palaikomosios dozės kas antrą savaitę (N=31) ir 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg) palaikomosios dozės kas savaitę (N=32) skirtos po pagal kūno svorį pakoreguotos 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) įsotinamosios dozės 0-ą ir 1-ą savaitėmis ir 1,2 mg/kg (ne didesnės kaip 80 mg) dozės 2-ą savaitę (N=63) arba po įsotinamosios dozės 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) 0-ą savaitę, placebo 1-ą savaitę ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) dozė 2-ą savaitę (N=30), veiksmingumas ir saugumas, ALT koncentracijos padidėjimas $\geq 3 \times \text{VNR}$ pasireiškė 1,1 % (1 iš 93) pacientų.

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

Kartu skiriamas gydymas azatioprinu / 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 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- α) inhibitoriai. ATC kodas: L04AB04.

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

Veikimo mechanizmas

Adalimumabas specifškai 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 $\text{IC}_{50} = 0,1\text{--}0,2 \text{ nm}$), kiekio pokyčius.

Farmakodinaminis poveikis

Po gydymo adalimumabu pastebėta, kad greitai mažėja ūminės fazės uždegimo reaktantų (C reaktyviojo baltymo (CRB) ir eritrocitų nusėdimo (ENG)) bei serumo citokinų (IL-6) kiekis lyginant su reumatoidiniu artritu sergančių pacientų pradiniu lygiu. Po adalimumabo vartojimo serume taip pat sumažėjo matrikso metaloproteinazių (MMP-1 ir MMP-3), sukeliančių audinių remodeliavimą, dėl kurio vyksta kremzlės destrukcija. Adalimumabu gydomiems pacientams paprastai pagerėja hematologiniai lėtinio uždegimo rodikliai.

Po gydymo adalimumabu CRB koncentracijos greitas mažėjimas buvo stebimas jaunatviniu idiopatiniu poliartritu, Krono liga, opinio kolitu ir supūliavusiu hidradenitu sergantiems pacientams. Krono liga sergantiems pacientams buvo stebimas žarnyne esančių ląstelių, išskiriančių uždegiminius žymenis, skaičiaus sumažėjimas, įskaitant reikšmingą TNF α 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 3000 pacientų. Adalimumabo veiksmingumas ir saugumas buvo vertinamas penkių randomizuotų, dvigubai koduotų ir gerai kontroliuojamų tyrimų metu. Kai kurie iš jų buvo gydyti iki 120 mėnesių.

I RA tyrimo metu tirtas 271 pacientas (≥ 18 metų), kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus reumatoidinis artritas ir gydymas bent vienu ligą modifikuojančiu 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 (≥ 18 metų), kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus reumatoidinis artritas, kuriems gydymas bent vienu ligą modifikuojančiu vaistiniu preparatu nuo reumato buvo neefektyvus. 20 mg ar 40 mg adalimumabo dozė buvo švirkščijama 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 vaistinių preparatų nuo reumato.

III RA tyrimo metu vertinta 619 pacientų (≥ 18 metų), kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus reumatoidinis artritas ir kuriems nebuvo adekvataus atsako į 12,5 – 25 mg metotreksato dozę arba, kurie netoleravo 10 mg dozės. Šiame tyrime dalyvavo 3 pacientų grupės. Pirmajai grupei kiekvieną savaitę 52 savaites buvo leidžiamos placebo injekcijos. Antrajai grupei kiekvieną savaitę 52 savaites buvo leidžiamos 20 mg adalimumabo injekcijos. Trečiajai grupei kas antrą savaitę buvo leidžiamos 40 mg adalimumabo injekcijos, o kitomis savaitėmis – placebo injekcijos. Pasibaigus pirmosioms 52 savaitėms 457 pacientai buvo įtraukti į atvirą išplėstinės fazės tyrimą, kai 40 mg adalimumabo / metotreksato (MTX) buvo skiriama iki 10 metų kas antrą savaitę.

IV RA tyrimo metu pirmiausiai buvo vertinamas saugumas 636 pacientams (≥ 18 metų), kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus reumatoidinis artritas. Pacientams buvo leista pasirinkti: arba nevartoti ligą modifikuojančių vaistinių preparatų nuo reumato, arba toliau tęsti paskirtą gydymą nuo reumato, jei mažiausiai 28 dienas šis gydymas nekeistas. Pacientai buvo gydyti metotreksatu, leflunomidu, hidroksichlorokvinu, sulfasalazinu ir (ar) aukso druskomis. Pacientai buvo atsitiktinai atrinkti vartoti 40 mg adalimumabo ar 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 40 mg adalimumabo, skiriamo kas antrą savaitę kartu su metotreksatu, 40 mg adalimumabo, 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 atvirąjį tyrimo tęstinę fazę, kurios metu 10 metų kas antrą savaitę vartojo po 40 mg adalimumabo.

Pagrindinis I, II ir III RA tyrimų tikslas ir antrinis IV RA tyrimo tikslas buvo nustatyti pacientų dalį (procentais), kuriems pasiekiamas Amerikos reumatologijos draugijos (angl. *American College of Rheumatology*, ACR 20) atsakas 24-ąją ar 26-ąją savaitę. Pagrindinis V RA tyrimo tikslas buvo nustatyti pacientų dalį (procentais), kuriems ACR 50 atsakas pasiekiamas 52-ąją savaitę. III ir V RA tyrimai turėjo papildomus pagrindinius tikslus – 52-ąją savaitę įvertinti ligos progresavimo lėtėjimą (nustatytą remiantis rentgeno tyrimais). III RA tyrimo pagrindinis tikslas taip pat buvo nustatyti pakitusią gyvenimo kokybę.

ACR atsakas

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

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

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

^a I RA tyrimas praėjus 24 savaitėms, II RA tyrimas praėjus 26 savaitėms ir III RA tyrimas praėjus 24 ir 52 savaitėms

^b 40 mg adalimumabo skiriama kas antrą savaitę

^c 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 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 gydymas adalimumabu buvo tęsiamas 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 gydymas adalimumabu buvo tęsiamas 10 metų po

40 mg kas antrą savaitę. Tarp jų, 64 (79,0 %) pacientai 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 praėjus vos 1–2 savaitėms nuo gydymo pradžios pasiekė statistiškai reikšmingą ACR 20 ir 50 atsaką lyginant su placebo.

V RA tyrimo su ankstyvu reumatoidiniu artritu sergančiais pacientais, kurie anksčiau nebuvo gydyti metotreksatu, metu, po gydymo adalimumabu ir metotreksatu, ACR atsakas buvo greitesnis ir reikšmingai stipresnis 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 tyrime (pacientų procentinė dalis)

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

^a p reikšmė yra atliekant *Mann-Whitney U* testą gautų metotreksato monoterapijos ir bendros adalimumabo / metotreksato kombinuoto gydymo, naudojant *Mann-Whitney U* testą.

^b p-reikšmė iš porinio adalimumabo monoterapijos palyginimo su adalimumabo / metotreksato kombinuoto gydymo, naudojant *Mann-Whitney U* testą.

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

Atvirojoje V RA tyrimo tęstinėje fazėje ACR atsako dažniai išliko, stebint iki 10 metų laikotarpiu. Iš 542 pacientų, kuriems atsitiktiniu būdu buvo paskirta 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę, 170 gydymas adalimumabu buvo tęsiamas 10 metų po 40 mg kas antrą savaitę. Tarp jų, 154 (90,6%) pacientai turėjo ACR 20 atsaką; 127 pacientai (74,7%) turėjo ACR 50 atsaką; ir 102 pacientai (60,0%) turėjo ACR 70 atsaką.

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 / metotreksato deriniu, kurie perėjo į atvirojo tyrimo tęstinę fazę, 10 metų gydymą adalimumabu užbaigė 171 asmuo. Buvo pranešta, kad 109 asmenys (63,7%) iš jų 10- aisiais metais buvo remisijoje.

Rentgenologinis atsakas

III RA tyrimo metu, kai adalimumabu gydyti pacientai reumatoidiniu artritu vidutiniškai sirgo 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. Adalimumabo / metotreksatu gydomiems pacientams šeštą ir dvyliką 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 pacientų nebuvo stebėta struktūrinių pažeidimų progresavimo, lyginant su pradiniais duomenimis, modifikuotam BSI esant $\leq 0,5$ ar mažiau. Po 10 metų, 79 iš 207 pacientų, nuo pradžių gydytiems 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę, buvo tirti radiologiškai. Iš jų, 40 pacientams nenustatyta struktūrinio pažeidimo progresavimo lyginant su pradiniais duomenimis, apibūdinamo, kaip 0,5 ar mažesnis modifikuoto BSI pokytis.

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

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

^a metotreksatas

^b 95 % pasikliautinis intervalas, kai skaičiuojamas metotreksato ir adalimumabo indeksų pokytis.

^c Remiantis „rank“ analize

^d Sąnarinio tarpo susiaurėjimas (angl. *Joint Space Narrowing, JSN*)

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

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

	MTX n = 257 (95 % pasikliautinis intervalas)	Adalimumabas n = 274 (95 % pasikliautinis intervalas)	Adalimumabas / MTX n = 268 (95 % pasikliautinis intervalas)	p reikšmė ^a	p reikšmė ^b	p reikšmė ^c
Bendrasis <i>Sharp</i> indeksas	5,7 (4,2–7,3)	3,0 (1,7–4,3)	1,3 (0,5–2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Erozijų indeksas	3,7 (2,7–4,7)	1,7 (1,0–2,4)	0,8 (0,4–1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
STS indeksas	2,0 (1,2–2,8)	1,3 (0,5–2,1)	0,5 (0–1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a p reikšmė yra atliekant *Mann-Whitney U* testą gautų metotreksato monoterapijos ir bendros adalimumabo / metotreksato kombinuoto gydymo, naudojant *Mann-Whitney U* testą.

^b p-reikšmė iš porinio adalimumabo monoterapijos palyginimo su adalimumabo / metotreksato kombinuoto gydymo, naudojant *Mann-Whitney U* testą.

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

Po 52 ir 104 gydymo savaičių, pacientų be progresavimo (pasikeitimas nuo pradinės reikšmės pagal modifikuotą bendrąjį Sharp indeksą $\leq 0,5$) 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 %, $p < 0,001$).

10 metais V RA tyrimo atvirojoje tęstinėje fazėje vidutinis pasikeitimas 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 radiografinius tyrimus nebuvo nustatytas progresavimas, proporcijos buvo 31,3 %, 23,7 % ir 36,7 %.

Gyvenimo kokybė ir fizinė funkcija

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė ir fizinė funkcija buvo vertinama naudojant Sveikatos vertinimo klausimyną (*Health Assessment Questionnaire* (HAQ)) neįgalumo indeksą keturių originalių pakankamų ir gerai kontroliuojamų tyrimų metu. Tai buvo iš anksto nustatytas pagrindinis 52 savaičių III RA tyrimo tikslas. Vartojant visas adalimumabo dozes (visus dozavimo režimus) šių keturių tyrimų metu, statistiškai reikšmingai daugiau pagerėjo HAQ neįgalumo indeksas nuo pradinio lygio iki 6 mėn. lyginant su 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 atvirojo gydymo 520 savaitės (120 mėnesių). Gyvenimo kokybės pagerėjimas buvo vertinamas iki 156 savaitės (36 mėnesių) ir nustatyta, kad per tą laikotarpį pagerėjimas išliko.

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.

Ašinis spondiloartritas

Ankilozuojantis spondilitas (AS)

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

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

12 lentelė. Veiksmingumo atsakas atliekant placebo kontroliuojamą AS tyrimą – I tyrimo požymių ir simptomų sumažėjimas

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

***, ** Statistiškai reikšminga 2, 12 ir 24 savaitėmis, atliekant visus adalimumabo ir placebo palyginimus, kai $p < 0,001$, $< 0,01$

^a Vertinimai sergant ankiloziniu spondilitu

^b Bato ankilozuojančio spondilito ligos aktyvumo indeksas

Adalimumabą vartojusiems pacientams simptomai reikšmingai labiau palengvėjo 12 savaitę ir šis atsakas išliko iki 24 savaitės ir pagal SF-36, ir pagal Ankilozuojančio spondilito gyvenimo kokybės klausimyną (angl. *Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire* [ASQoL]).

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

Ašinis spondiloartritas be radiologinių AS požymių

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas 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 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 ≥ 1 NVNU, ar kurie turėjo kontraindikacijų gydymui jais.

Pradiniame taške trisdešimt trys pacientai (18 %) buvo gydomi kartu skiriant ligos eigą modifikuojančius antireumatinius vaistus, o 146 pacientai (79 %) gavo NVNU. Po dvigubai koduoto laikotarpio sekė atviro tyrimo laikotarpis, kurio metu pacientai dar 144 savaites gavo 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę po oda. 12 savaitę gauti rezultatai rodė, kad 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

Dvigubo kodavimo Atsakas 12-tą savaitę	Placebas N = 94	Adalimumabas N = 91
ASAS ^a 40	15 %	36 % ^{***}
ASAS 20	31 %	52 % ^{**}
ASAS 5/6	6 %	31 % ^{***}
ASAS dalinė remisija	5 %	16 % [*]
BASDAI ^b 50	15 %	35 % ^{**}
ASDAS ^{c, d, e}	-0,3	-1,0 ^{***}
ASDAS neaktyvi liga	4 %	24 % ^{***}
hs-CRP ^{d, f, g}	-0,3	-4,7 ^{***}
SPARCC ^h MRT, kryžmeniniai klubo sąnariai ^{d, i}	-0,6	-3,2 ^{**}
SPARCC MRT, stuburas ^{d, j}	-0,2	-1,8 ^{**}

^a Tarptautinės spondiloartrito draugijos vertinimas

^b Bato ankilozuojančio spondilito ligos aktyvumo indeksas

^c Ankilozuojančio spondilito ligos aktyvumo indeksas

^d vidutinis pokytis

^e n = 91 placebo ir n = 87 adalimumabas

^f didelio jautrumo C reaktyvusis baltymas (mg/l)

^g n = 73 placebo ir n = 70 adalimumabas

^h Kanados spondiloartrito tyrimų konsorciumas

ⁱ n = 84 placebo ir adalimumabas

^j n = 82 placebo ir n = 85 adalimumabas

^{***, **, *} Statistiškai reikšminga atliekant visus adalimumabo ir placebo palyginimus, kai, atitinkamai, $p < 0,001$, $< 0,01$ ir $< 0,05$.

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

Uždegimo slopinimas

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

Gyvenimo kokybė ir fizinė funkcija

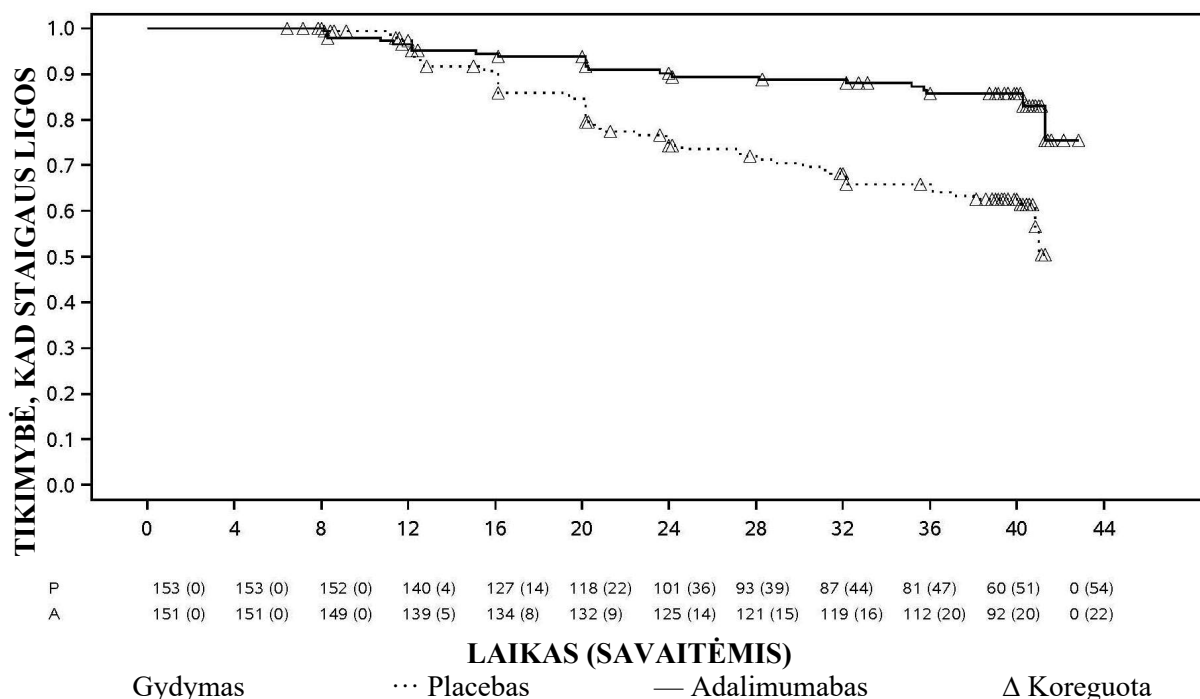
Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė ir fizinės funkcijos buvo vertintos naudojantis HAQ-S ir SF-36 klausimynais. Adalimumabu gydomų pacientų HAQ-S bendrasis indeksas ir SF-36 fizinio komponento indeksas (angl. *Physical Component Score*, PCS) 12 savaitę statistiškai reikšmingai pagerėjo, vertinant pradinis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

aSpA-brp II tyrimas

Į atvirą tyrimo aSpA-brp II periodą buvo įtraukti 673 pacientai, sergantys aktyviu aSpA-brp (vidutinis ligos aktyvumas [BASDAI] pradinio įvertinimo metu buvo 7,0), kuriems pasireiškė nepakankamas atsakas į gydymą ≥ 2 NVNU arba jie netoleravo gydymo NVNU, ar gydymui NVNU buvo kontraindikacijų. Pacientai 28 savaites buvo gydomi 40 mg adalimumabu 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 40 mg adalimumabu 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 gelbstimajį gydymą 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę.

Pagrindinis vertinimo kriterijus 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 tyrime aSpA-brp II



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

Iš 68 pacientų, paskirtų į gydymo nutraukimo grupę, kuriems liga staigiai paūmėjo, 65 užbaigė 12 savaičių trukmės gelbstimajį 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 tyrimo aSpA-brp II periodu

Dvigubo kodavimo Atsakas 68-tą savaitę	Placebas N = 153	Adalimumabas N = 152
ASAS ^{a, b} 20	47,1 %	70,4 % ^{***}
ASAS ^{a, b} 40	45,8 %	65,8 % ^{***}
ASAS ^a Dalinė remisija	26,8 %	42,1 % ^{**}
ASDAS ^c Neaktyvi liga	33,3 %	57,2 % ^{***}
Dalinis staigus paūmėjimas	64,1 %	40,8 % ^{***}

^a Tarptautinės spondiloartrito draugijos vertinimas

^b Pradinis rodiklis apibrėžiamas kaip atvirų tyrimų pradinis rodiklis pacientams sergant aktyvia liga.

^c Ankilozuojančio spondilito ligos aktyvumo indeksas

^d Dalinis staigus paūmėjimas apibrėžiamas kaip ASDAS $\geq 1,3$, kuris 2 kitų vizitų metu yra $< 2,1$.

^{***, **} Statistiškai reikšminga atliekant visus adalimumabo ir placebo palyginimus, kai, atitinkamai, $p < 0,001$ ir $< 0,01$.

Psoriazinis artritas

Adalimumabas, 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 nuo uždegimo buvo nepakankamas, iš jų – apie 50 % vartojo metotreksatą. II PsA tyrimo, trukusio 12 savaičių, metu buvo gydoma 100 pacientų, kuriems gydymas ligą modifikuojančiais vaistais nuo reumato (LMARV terapija) buvo nepakankamai veiksmingas. Abu tyrimus baigus, 383 pacientai buvo įtraukti į atvirą tęstinį tyrimą, kurio metu jie vartojo po 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę.

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

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

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

^{***} $p < 0,001$ visais atvejais lyginant adalimumabą su placebo

^{*} $p < 0,05$ visais atvejais lyginant adalimumabą su placebo

N/T netaikytina

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

Rentgenogramos pokyčiai buvo vertinami psoriazinio artrito tyrimų metu. Rankų, riešų ir pėdų rentgenogramos buvo daromos prieš pradėdant 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 ≥ 10 % kūno paviršiaus ploto (KPP), o psoriazės ploto ir sunkumo indeksas (PPSI) yra ≥ 12 arba ≥ 10) sergantys suaugę pacientai, kuriems buvo numatoma skirti sisteminį gydymą ar fototerapiją. 73 % I ir II psoriazės tyrimuose dalyvavusių pacientų anksčiau buvo skirtas sisteminis gydymas ar fototerapija. Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas taip pat buvo tiriami randomizuotame, dvigubai koduotame tyrime (III psoriazės tyrimas), kuriame dalyvavo suaugę pacientai, sergantys vidutinio sunkumo ar sunkia lėtine plokšteline psoriaze, kartu esant plaštakų ir (arba) pėdų psoriazei, ir kuriems buvo numatoma skirti sisteminį gydymą.

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 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 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 pagrindinis vertinimo kriterijus buvo pacientų, kuriems 16-ą savaitę pasiektas PPSI 75 atsakas, lyginant su pradine reikšme, dalis (žr. 16 ir 17 lenteles).

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

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

^a PPSI75 atsaką pasiekusių pacientų procentinė dalis apskaičiuota kaip pagal centrą pakoreguotas dažnis

^b $p < 0,001$, adalimumabą lyginant su placebo

* kas antrą savaitę

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

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

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

^b $p < 0,001$ adalimumabą lyginant su metotreksatu

^c $p < 0,01$ adalimumabą lyginant su placebo

^d $p < 0,05$ adalimumabą lyginant su metotreksatu

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 ir pakartotinio gydymo vertinime atviro tęstinio tyrimo metu. Gydymo nutraukimo periodu psoriazės simptomai atsinaujino, laiko iki ligos paūmėjimo (sumažėjo PGA iki vidutinio ar blogesnio) mediana buvo maždaug 5 mėnesiai. Nei vienas iš šių pacientų nepatyrė staigaus ligos paūmėjimo nutraukimo periodu. Iš viso 76,5 % (218 iš 285) pacientų, kurie pateko į pakartotinio gydymo periodą, pasiekė „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 tyrimo (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 (*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. 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 efektyvumo rezultatai 16, 26 ir 52 savaitę

Vertinimo kriterijus	16 savaitė Kontroliuojama placebo		26 savaitė Kontroliuojama placebo		52 savaitė Atviras vartojimas
	Placebas N = 108	Adalimumabas 40 mg kas antrą savaitę N = 109	Placebas N = 108	Adalimumabas 40 mg kas antrą savaitę N = 109	Adalimumabas 40 mg kas antrą savaitę N = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F aiškus / minimalus ir ≥ 2 balų pagerėjimas (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Viso nago NAPSI procentinis pokytis (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a $p < 0,001$, 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, dvigubo kodavimo, placebo kontroliuojamuose tyrimuose ir atvirame tyrimo pratęsime, kuriuose dalyvavo suaugę pacientai, sergantys vidutinio sunkumo ar sunkiu supūliavusiu hidradenitu (HS – *hidradenitis suppurativa*), netoleravę, turėję kontraindikacijų arba buvus nepakankamam atsakui į mažiausiai 3 mėnesių trukmės bandomąjį gydymą sisteminiais antibiotikais. HS-I ir HS-II tyrimo 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 pradinę 160 mg adalimumabo 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 savaitių pacientai, kurie A laikotarpiu gydyti adalimumabu, B laikotarpiu pakartotinės atsitiktinės atrankos būdu buvo suskirstyti į 1–3 gydymo grupes (adalimumabas 40 mg kas savaitę, adalimumabas 40 mg kas antrą savaitę arba placebo nuo 12 iki 35 savaitės). Pacientams, kuriems atsitiktinės atrankos būdu A laikotarpiu buvo paskirtas placebo, B laikotarpiu buvo paskirta 40 mg adalimumabo dozė 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. Tyrimo metu 19,3% pacientų tęsė pradinį gydymą geriamaisiais antibiotikais. Po 12 gydymo savaitių pacientai, kurie A laikotarpiu gydyti adalimumabu, B laikotarpiu pakartotinės atsitiktinės atrankos būdu buvo suskirstyti į 1–3 gydymo grupes (adalimumabas 40 mg kas savaitę, adalimumabas 40 mg kas antrą savaitę arba placebo nuo 12 iki 35 savaitės). Pacientams, kuriems atsitiktinės atrankos būdu A laikotarpiu buvo paskirtas 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 40 mg adalimumabo. Vidutinė ekspozicija visoje adalimumabo populiacijoje buvo 762 dienos. Visuose trijuose tyrimuose pacientai kasdien naudojo vietinį antiseptinį pavilgą.

Klinikinis atsakas

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

12 savaitę reikšmingai didesnis pacientų, gydytų adalimumabu skaičius, palyginti su pacientų, gavusių placebo, skaičiumi, pasiekė HiSCR. 12 savaitę reikšmingai didesniai pacientų, dalyvavusių HS-II tyrime, skaičiui kliniškai reikšmingai susilpnėjo su HS susijęs odos skausmas (žr. 19 lentelę). Adalimumabu gydytiems pacientams staigus ligos paūmėjimo („pliūpsnio“) rizika buvo reikšmingai mažesnė pradiniu 12 savaitių laikotarpiu.

19 lentelė. 12 savaitių veiksmingumo rezultatai, I ir II HS tyrimai

	HS I tyrimas		HS II tyrimas	
	Placebas	Adalimumabas 40 mg kas savaitę	Placebas	Adalimumabas 40 mg kas savaitę
Hidradenitis Suppurativa klininis atsakas (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %)*	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %)**
≥ 30 % odos skausmo sumažėjimas ^b	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %)**

* $P < 0,05$, ** $P < 0,001$, adalimumabą lyginant su placebo

^a Tarp visų atsitiktinai įtrauktų pacientų.

^b Pacientams, kurių pradinis HS odos skausmo vertinimas ≥ 3 , remiantis skaitmenine vertinimo skale 0–10; 0 = nėra odos skausmo, 10 = pats stipriausias įsivaizduojamas odos skausmas.

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 vaistais, įvertintas pagal Pasitenkinimo gydymu (medikamentiniu) klausimyną (TSQM – angl. *Treatment Satisfaction Questionnaire – Medication*; HS-I ir HS-II tyrimai) ir fizinę sveikata, įvertinta pagal SF-36 fizinio komponento sumos skalę (HS-I tyrimas), palyginti su pradiniu vertinimu.

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

20 lentelė. Pacientų, pasiekusių HiSCRb, skaičius 24 ir 36 savaites po jų perskirstymo 12 savaitę, iki tol gavus gydymą adalimumabu kas savaitę

	Placebas (gydymo nutraukimas) N = 73	Adalimumabas 40 mg kas antrą savaitę N = 70	Adalimumabas 40 mg kas savaitę N = 70
24 savaitę	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
36 savaitę	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

^a Pacientai, kuriems pasireiškė bent dalinis atsakas į 40 mg adalimumabo kartą per savaitę po 12 gydymo savaičių.

^b Pacientai, kurie atitinka protokole nustatytus atsako praradimo kriterijus arba kuriems nepasireiškia pagerėjimas, buvo priversti nutraukti tyrimus ir buvo laikomi nereaguojančiais į gydymą.

Tarp pacientų, kuriems 12-ą savaitę pasireiškė bent dalinis atsakas į gydymą ir kuriems savaitinis gydymas adalimumabu buvo tęsiamas, HiSCR dažnis 48-ą savaitę buvo 68,3 %, o 96-ą savaitę – 65,1 %. Ilgesnį laiką gydant 40 mg adalimumabu kartą per savaitę 96 savaites nenustatyta naujų saugumo duomenų.

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

Krono liga

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo vertinami daugiau kaip 1500 pacientų, sergančių vidutinio sunkumo ar sunkia aktyvia 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 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 nebebuvo atsako

į gydymą infliksimabu ar jo netoleravo, atsitiktinai suskirstyti į grupes, kuriose vartojo arba 160 mg adalimumabo 0-inę savaitę ir 80 mg 2-ąją savaitę arba placebo 0-inę savaitę ir 2-ąją savaitę. Pacientai, kuriems iš pat pradžių nebuvo gautas atsakas į gydymą, į tyrimą nebuvo įtraukti ir todėl nebuvo toliau vertinti.

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

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

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

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

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

* p < 0,001

** p < 0,01

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

CD III tyrimo 4-ąją savaitę 58 % (499/854) pacientų buvo gautas klinikinis atsakas ir jų duomenys vertinti pirminės analizės metu. Iš tų, kuriems buvo gautas klinikinis atsakas 4-ąją savaitę, 48 % buvo anksčiau gydyti TNF-antagonistais. Remisijos palaikymo ir atsako dažnis pateikti 22 lentelėje. Klinikinės remisijos rezultatai buvo sąlyginai pastovūs, nepriklausomai nuo ankstesnio TNF antagonistų vartojimo.

56 savaitę su liga susijęs hospitalizacijų ir chirurginių intervencijų skaičius statistiškai reikšmingai sumažėjo adalimumabu gydytų pacientų grupėje lyginant su placebo grupe.

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

	Placebas	40 mg adalimumabo kas antrą savaitę	40 mg adalimumabo kas savaitę
26 savaitė	N = 170	N = 172	N = 157
Klinikinė remisija	17 %	40 %*	47 %*
Klinikinis atsakas (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pacientai, kuriems remisija išsilaiko ≥ 90 dienų be steroidinių preparatų ^a	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**

	Placebas	40 mg adalimumabo kas antrą savaitę	40 mg adalimumabo kas savaitę
56 savaitė	N = 170	N = 172	N = 157
Klinikinė remisija	12 %	36 %*	41 %*
Klinikinis atsakas (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Pacientai, kuriems remisija išsilaiko ≥ 90 dienų be steroidinių preparatų ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* p < 0,001 adalimumabą lyginant su placebo poromis pagal santykį

** p < 0,02 adalimumabą lyginant su placebo poromis pagal santykį

^a Iš pradžių gydytų kortikosteroidais

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 savaitių, atsako dažnis nėra reikšmingai didesnis (žr. 4.2 skyrių).

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

Gyvenimo kokybė

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

Opinis kolitas

Atsitiktinių imčių dvigubai koduotų 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 kas antrą savaitę
52-oji savaitė	N = 246	N = 248
Klinikinis atsakas	18 %	30 %*
Klinikinė remisija	9 %	17 %*
Gleivinės gijimas	15 %	25 %*
Remisija nutraukus steroidų vartojimą ≥ 90 parų ^a	6 % (N = 140)	13 %* (N = 150)
8 ir 52-oji savaitė		
Ilgalaikis atsakas	12 %	24 %**
Ilgalaikė remisija	4 %	8 %*
Ilgalaikis gleivinės gijimas	11 %	19 %*

Klinikinės remisijos balas pagal Mayo skalę ≤ 2 be tarpinio balo > 1 ;

Klinikinis atsakas yra ≥ 3 taškais ir ≥ 30 % balų sumažėjimas pagal Mayo skalę nuo pradinės vertės ir papildomai rektalinio kraujavimo balo [RBS (angl. *rectal bleeding subscore*)] sumažėjimas ≥ 1 arba absoliutus RBS balas 0 arba 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

^a Tiems, kurie pradžioje vartojo kortikosteroidus

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

Apie 40 % UC-II tyrime dalyvavusių pacientų ankstesnis gydymas navikų nekrozės faktorių (TNF) antagonistu infliksimabu buvo neveiksmingas. Adalimumabo veiksmingumas šiems pacientams buvo mažesnis, palyginti su pacientais, anksčiau nevartojusiais TNF-antagonistų. Iš tų pacientų, kuriems ankstesnis gydymas TNF-antagonistais buvo neveiksmingas, 52 savaitę 3 % pacientų buvo pasiekta remisija vartojant 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, 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 2 standartines 60 mg per parą prednizono dozes, o vėliau laikytasi privalomo dozės mažinimo grafiko, 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.

Pagrindinis abiejų tyrimų vertinimo kriterijus 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. 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 (%)	Laiko iki nesėkmės mediana (mėnesiai)	HR ^a	HR PI 95% ^a	p reikšmė ^b
Laikas iki gydymo nesėkmės 6 savaitę ar vėliau tyrime UV I						
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 vėliau tyrime UV II						
Pirminė analizė (ITT)						
Placebas	111	61 (55,0)	8,3	–	–	–
Adalimumabas	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

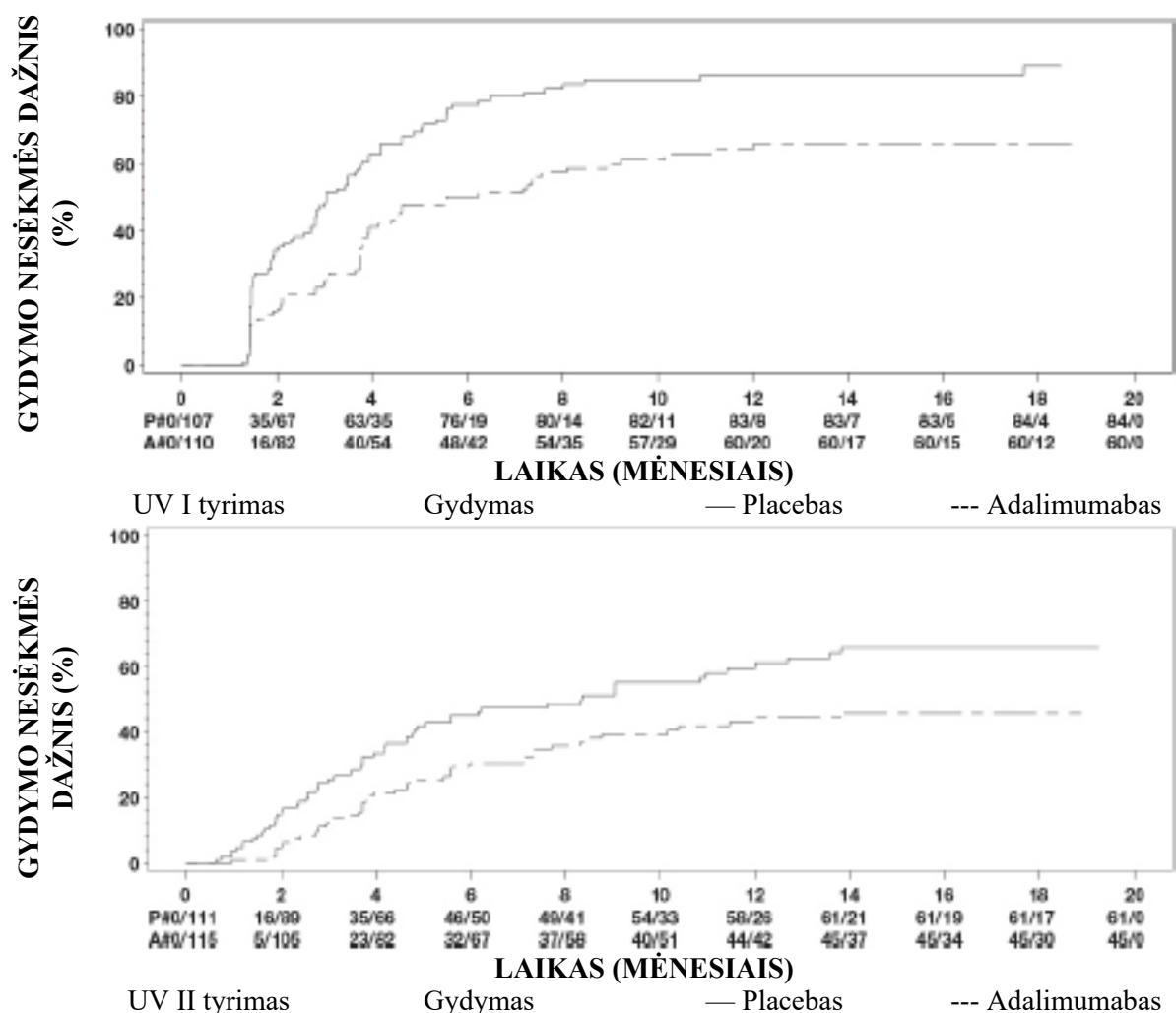
Pastaba: Gydymo nesėkmė 6 savaitę ar vėliau (tyrime UV I) arba 2 savaitę ar vėliau (tyrime UV II) buvo laikoma įvykiu. Gydymo nutraukimas dėl kitų priežasčių nei gydymo nesėkmė nutraukimo metu buvo ribojamas.

^a adalimumabo rizikos santykis lyginant su placebo iš proporcinės rizikos regresijos, gydymą laikant veiksnium.

^b dvipusė P reikšmė iš „Log rank“ testo.

^c NE = neįvertinta. Įvykiai užfiksuoti mažiau nei pusei rizikos grupės dalyvių.

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# = placebo (įvykių kiekis / rizikos grupės narių kiekis); A# = adalimumabas (įvykių kiekis / rizikos grupės narių kiekis).

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 %) 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 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 anksčiau nei 78 savaitę, 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 artimajį regėjimą – tyrimo UV II metu.

Imunogeniškumas

Gydymo adalimumabu metu gali išsivystyti antikūnai prieš adalimumabą. Prieš adalimumabą veikiančių antikūnų susidarymas yra susijęs su klirensu padidėjimu ir adalimumabo efektyvumo sumažėjimu. Akivaizdžios koreliacijos tarp antiadalimumabo antikūnų buvimo ir nepageidaujamo poveikio pasireiškimo nėra.

Vaikų populiacija

Jaunatvinis idiopatinis artritas (JIA)

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas (JIpA)

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas vaikams, sergantiems aktyviu poliartritu ar jaunatviniu idiopatininiu poliartritu, kuriam būdinga įvairių tipų 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 tiriami atliekant daugiacentrį atsitiktinės atrankos dvigubai koduotą paralelinių grupių tyrimą, kuriame dalyvavo 171 JIA poliartritu sergantis vaikas (nuo 4 iki 17 metų amžiaus). Atvirojoje įvadinėje fazėje (OL-LI) pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes: gydomus MTX (metotreksatu) ir negydomus MTX. Pacientai, kurie pateko į negydytą MTX grupę, niekada nebuvo gavę MTX arba gydymą MTX buvo nutraukę bent 2 savaites prieš pradėdami adalimumabo vartojimą. NVNU ir (arba) prednizono ($\leq 0,2$ mg/kg/parą ar daugiausiai 10 mg/parą) dozės nebuvo keistos. Atvirosios įvadinės fazės metu visi pacientai 16 savaičių kas antrą savaitę gavo nuo 24 mg/m² iki 40 mg (maksimaliai) adalimumabo. Pacientų susiskirstymas pagal amžių ir minimalios, vidutinės ar maksimalios dozės gavimą atvirosios fazės metu pateiktas 25 lentelėje.

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

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

Pacientai, kurie 16 savaitę pasiekė pediatriinio ACR 30 atsaką, galėjo būti atrinkti į dvigubai koduotą tyrimo fazę ir gauti arba adalimumabo nuo 24 mg/m² iki maksimalios 40 mg dozės, arba placebo kas antrą savaitę dar 32 savaites arba iki tol, kol liga paūmėja. Ligos paūmėjimas buvo apibrėžiamas kaip ≥ 30 % pablogėjimas nuo pradinio lygio ≥ 3 iš 6 Pediatric ACR pagrindinių kriterijų, ≥ 2 aktyvūs sąnariai ir jei > 30 % pagerėjo ne daugiau nei 1 iš 6 kriterijų. Po 32 savaičių, arba ligai paūmėjus, pacientai galėjo būti įtraukti į atvirą tyrimo pratęsimo fazę.

26 lentelė. Ped ACR 30 atsakas JIA tyrimo metu

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

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

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Tarp tų, kuriems atsakas pasireiškė 16-ąją savaitę (n = 144), Pediatric ACR 30/50/70/90 atsakas išliko iki šešių metų tiems, kurie tyrime buvo gydomi adalimumabu. Viso 19 pacientų, iš jų 11 iš pradinės 4–12 metų amžiaus grupės ir 8 iš 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).

pJIA 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/m² kūno paviršiaus ploto (KPP) vienkartinės poodinės adalimumabo injekcijos dozes kas antrą savaitę, neviršijant maksimalios 20 mg vienkartinės dozės. Tyrimo metu dauguma pacientų kartu taip pat vartojo MTX, o kortikosteroidų arba nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU) vartojo mažiau pacientų.

Remiantis duomenų stebėjimo metodu, 12 savaitę ir 24 savaitę Ped ACR 30 atsakas atitinkamai buvo 93,5 % ir 90,0 %. Pacientų su Ped ACR 50/70/90 santykis 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 (Pediatrinis ACR 30) 24 savaitę (n = 27 iš 30 pacientų), Pediatrinis ACR 30 atsakas išliko ir atviros tęstinės tyrimo fazės metu iki 60 savaitių tiems pacientams, kurie visu šiuo laikotarpiu vartojo adalimumabą. Iš viso 20 pacientų buvo gydyti 60 savaitių arba ilgiau.

Su entezitu susijęs artritas

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo tiriami daugiacentriame atsitiktinės atrankos, dvigubo kodavimo tyrime, kuriame dalyvavo 46 vaikai (nuo 6 iki 17 metų amžiaus), sergantys vidutinio sunkumo su entezitu susijusiu artritu. Pacientai atsitiktiniu būdu 12 savaitių kas antrą savaitę gavo adalimumabo, skiriant jo 24 mg/m² kūno paviršiaus ploto iki maksimalios 40 mg dozės, arba placebo. Po dvigubo kodavimo laikotarpio sekė atviras tyrimo laikotarpis, kurio metu pacientams buvo skiriama po 24 mg/m² kūno paviršiaus ploto adalimumabo dozė iki maksimalios 40 mg dozės kas antrą savaitę, sušvirkščiant po oda, iki papildomų 192 savaitių. Pagrindinis vertinimo kriterijus buvo

procentinis pokytis nuo pagrindinio vertinimo 12 savaitę, nustatant, kiek aktyvių sąnarių buvo pažeista artrito (sąnariai patinę ne dėl deformacijos arba sąnariai, netekę judrumo, kartu su skausmu ir (arba) padidėjusiu jautrumu). Adalimumabą vartojusiems pacientams pagrindinio vertinimo kriterijaus procentinio sumažėjimo vidurkis buvo –62,6 % (procentinio pokyčio mediana – –88,9 %), lyginant su placebo vartojusiais pacientais, kurių pagrindinio vertinimo kriterijaus procentinio sumažėjimo vidurkis buvo –11,6 % (procentinio pokyčio mediana – –50,0 %). Aktyvių artrito pažeistų sąnarių skaičiaus sumažėjimas išliko per atvirąjį tyrimo laikotarpį iki 156-osios tyrimo savaitės 26 iš 31 (84 %) adalimumabą vartojusių pacientų, kurie liko dalyvauti tyrime. Nors duomenys nebuvo statistiškai reikšmingi, daugumai pacientų buvo pastebėtas klinikinis antrinių vertinimo kriterijų, tokių, kaip entezito pažeistų sričių, jautrių sąnarių skaičiaus, patinusių sąnarių skaičiaus, Pediatrico ACR 50 atsako ir Pediatrico ACR 70 atsako, pagerėjimas.

Plokštelinė psoriazė vaikams

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

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

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

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

^a MTX = metotreksatas

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

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

Pacientams, kuriems nustatytas PPSI 75 ir PGA įvertinimas „švaru / 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 adalimumabo 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 daugiacentriniame, randomizuotame, dvigubai koduotame klinikiniame tyrime, skirtame įvertinti įsotinamojo ir palaikomojo gydymo veiksmingumą ir saugumą, nuo kūno masės priklausančiomis dozėmis (< 40 kg arba ≥ 40 kg). Tyrime dalyvavo 192 vaikai, nuo 6 iki 17 metų (imtinai) amžiaus, segantys vidutinio sunkumo ir sunkia Krono liga (KL), kurios aktyvumo indeksas vaikams (angl. *Paediatric Crohn's Disease Activity Index – PCDAI*) > 30. Atrinkti pacientai, kuriems įprastas Krono ligos gydymas buvo neveiksmingas (įskaitant kortikosteroidus ir/ar imunomodulatorius). Pacientai taip pat anksčiau galėjo nereaguoti į infliksimabą arba jo netoleruoti.

Visiems pacientams buvo skiriamas atviras indukcinis gydymas, kurio dozė buvo nustatyta pagal jų bazinį kūno svorį: 160 mg 0-ą savaitę ir 80 mg 2-ąją savaitę asmenims, sveriantiems ≥ 40 kg, ir 80 mg, ir 40 mg, atitinkamai < 40 kg sveriantiems pacientams.

4-ąją savaitę, pacientai priklausomai nuo jų esamos kūno masės, buvo atsitiktinai suskirstyti 1:1 į mažos dozės ir standartinės dozės palaikomojo gydymo grupes. Žr. 28 lentelę.

28 lentelė. Palaikomasis gydymas

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

Veiksmingumo rezultatai

Pagrindinis vertinimo kriterijus – 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 40/20 mg kas antrą savaitę N = 93	Maža dozė 20/10 mg kas antrą savaitę N = 95	p reikšmė*
26 savaitė			
Klinikinė remisija	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinikinis atsakas	59,1 %	48,4 %	0,073

	Standartinė dozė 40/20 mg kas antrą savaitę N = 93	Maža dozė 20/10 mg kas antrą savaitę N = 95	p reikšmė*
52 savaitė			
Klinikinė remisija	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinikinis atsakas	41,9 %	28,4 %	0,038

* p reikšmė lyginant Standartinę dozę su Maža doze.

30 lentelė. Krono ligos tyrimas vaikams. Gydomo kortikosteroidais arba imunomodulatoriais nutraukimas ir fistulės remisija

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

¹ p reikšmė lyginant Standartinę dozę su Maža doze.

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

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

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

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

Pradiniu tyrimo laikotarpiu 77 pacientams atsitiktine tvarka santykiu 3:2 buvo paskirtas dvigubai koduotas gydymas adalimumabo įsotinamąja 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) doze 0-ę ir 1-ą

savaitėmis ir 1,2 mg/kg (ne didesne kaip 80 mg) doze 2-ą savaitę arba 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) įsotinamąją doze 0-ę savaitę, placebo 1-ą savaitę ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) doze 2-ą savaitę. Abi grupės 4-ą ir 6-ą savaitėmis vartojo 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg). Pakoregavus tyrimo planą, likę pradinio laikotarpio įtraukti 16 pacientų buvo atvirai gydomi adalimumabo įsotinamąją 2,4 mg/kg doze (ne daugiau kaip 160 mg) 0-ę ir 1-ą savaitėmis ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) doze 2-ą savaitę.

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

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

Pacientai, kurie atitiko ligos paūmėjimo kriterijus 12-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 ≤ 2 ir nėra atskiuro subvieneto > 1) 8-ą savaitę ir klinikinė remisija pagal FMS (visą Mayo balą, angl. *Full Mayo Score*) (apibrėžiama kaip balas pagal Mayo skalę ≤ 2 be tarpinio balo > 1) 52-ą savaitę pacientams, kurie pasiekė klinikinį atsaką pagal PMS 8-ą savaitę.

Klinikinės remisijos dažniai pagal PMS 8-ą savaitę pacientams kiekvienoje adalimumabo dvigubai koduotoje pradinėje grupėje pateikti 31 lentelėje.

31 lentelė. Klinikinė remisija pagal PMS 8-ą savaitę

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

^a 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

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

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

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

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

52-ą savaitę klinikinė remisija pagal FMS 8-ą savaitę atsaką turėjusiems pacientams, klinikinis atsakas pagal FMS (apibrėžiamas kaip Mayo skalės balo sumažėjimas ≥ 3 balais ir $\geq 30\%$ nuo pradinės vertės) 8-ą savaitę atsaką turėjusiems pacientams, gleivinės gijimas pagal FMS (apibrėžiamas kaip Mayo endoskopijos subskalė ≤ 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

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

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

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

^c Pacientams, kurie pradžioje kartu vartojo kortikosteroidus

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

Papildomos tiriamosios veiksmingumo vertinamosios baigtys apėmė klinikinį atsaką pagal vaikų opinio kolito aktyvumo indeksą (PUCAI, angl. *Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index*)

(apibrėžiama kaip PUCAI sumažėjimas ≥ 20 balų nuo pradinės vertės) ir klinikinę remisiją pagal PUCAI (apibrėžiamą kaip PUCAI < 10) 8-ą ir 52-ą savaitėmis (33 lentelė).

33 lentelė. Tiriamųjų vertinamųjų baigčių rezultatai pagal PUCAI

	8-a savaitė	
	Adalimumabas ^a Ne daugiau kaip 160 mg 0-ę savaitę / placebo 1-ą savaitę N=30	Adalimumabas ^{b,c} Ne daugiau kaip 160 mg 0-ę savaitę ir 1-ą savaitę N=47
Klinikinė remisija pagal PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Klinikinis atsakas pagal PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	52-a savaitė	
	Adalimumabas ^d Ne daugiau 40 mg kas antrą savaitę N=31	Adalimumabas ^e Ne daugiau 40 mg kas savaitę N=31
Klinikinė remisija pagal PUCAI 8-ą savaitę PMS atsaką turėjusiems pacientams	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Klinikinis atsakas pagal PUCAI 8-ą savaitę PMS atsaką turėjusiems pacientams	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)

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

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

^c Neįskaičiuojant atviros adalimumabo 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

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

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

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

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

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

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

Gyvenimo kokybė

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

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

Vaikų uveitas

Adalimumabo saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas atsitiktinių imčių dvigubai koduoto kontroliuojamo tyrimo su 90-čia vaikų nuo 2 iki < 18 metų, kurie sirgo su aktyviu jaunatviniu

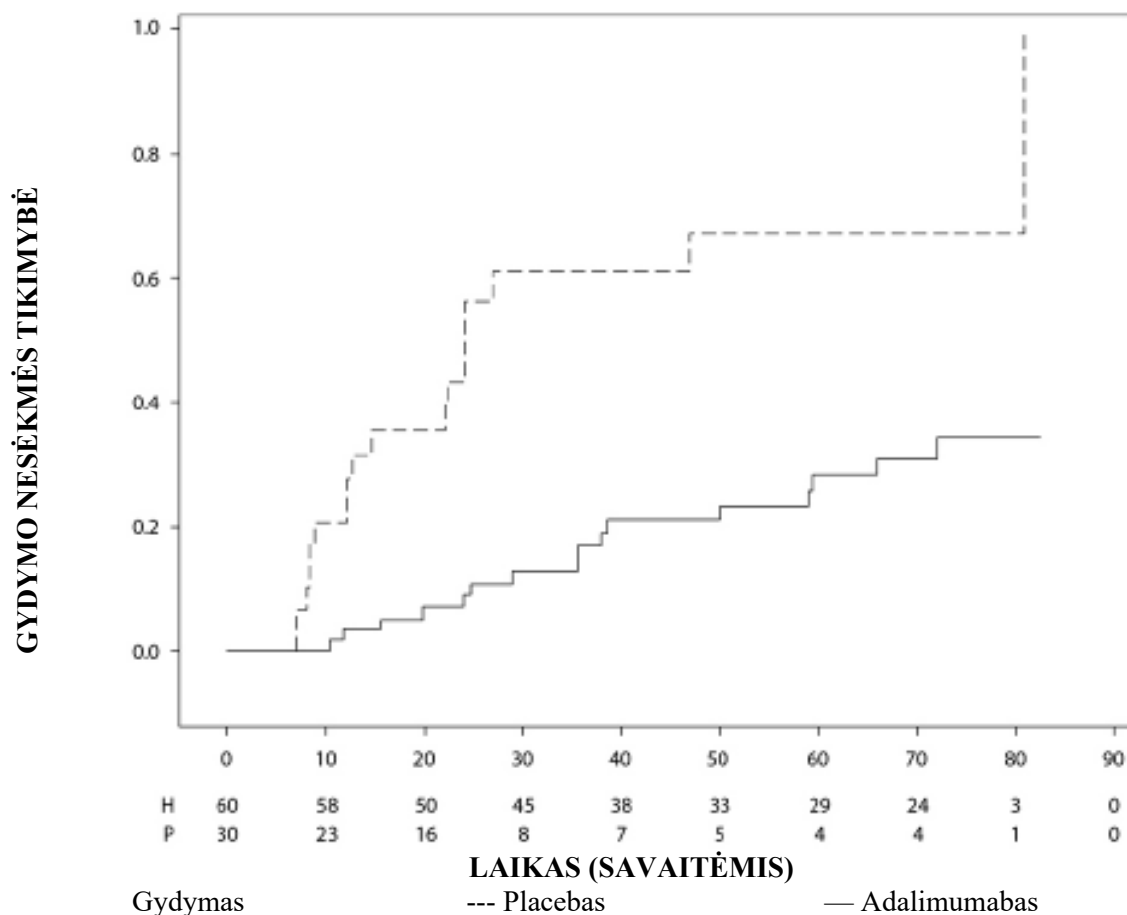
idiopatinio artritu susijusiu neinfekciniu priekiniu uveitu ir kuriems bent 12 savaičių trukmės gydymas metotreksatu buvo neveiksmingas, metu. Pacientai gavo placebą arba 20 mg adalimumabo (jei svėrė < 30 kg) arba 40 mg adalimumabo (jei svėrė ≥ 30 kg) kas antrą savaitę kartu su jiems skirta pradine metotreksato doze.

Pagrindinis vertinimo kriterijus 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, nenumatytų vaistinių preparatų vartojimas ir ilgalaikis gydymo nutraukimas.

Klinikinis atsakas

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

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



Pastaba: P = Placebas (riziką turinčių reiškinių skaičius); H = adalimumabas (riziką turinčių reiškinių skaičius)

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija ir pasiskirstymas

Sušvirkštos į poodį vienkartinės 40 mg adalimumabo dozės absorbcija ir pasiskirstymas vyksta lėtai. Didžiausia koncentracija serume susidaro praėjus maždaug 5 dienoms po vaisto vartojimo. Absoliutaus adalimumabo biologinio įsisavinimo vidurkis, nustatytas per 3 vienkartinės poodinės 40 mg dozės tyrimus, buvo 64 %. Po vienkartinės intraveninės 0,25 – 10 mg/kg dozės koncentracija buvo proporcinga dozei. Po 0,5 mg/kg (apie 40 mg) dozės klirensas buvo 11 – 15 ml/val, pasiskirstymo tūris (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 švirkščijama į poodį kas antrą savaitę, vidutinė pastovi koncentracija buvo atitinkamai maždaug 5 $\mu\text{g/ml}$ (kai kartu nevartota metotreksato) ir 8–9 $\mu\text{g/ml}$ (kai kartu vartota metotreksato). Adalimumabo mažiausias lygis serume (esant pusiausvyrinei apykaitai) didėjo apytikriai proporcingai dozei po 20 mg, 40 mg ir 80 mg dozių, vartojamų kas antrą savaitę ir kas savaitę į poodį.

4–17 metų pacientams, sergantiems jaunatviniu idiopatinio poliartritu (JIA), skiriant vaistinio preparato po 24 mg/m^2 (maksimali dozė 40 mg) po oda kas antrą savaitę, vidutinė pusiausvyrinė mažiausia adalimumabo koncentracija serume (tirta nuo 20 iki 48 savaitės) buvo $5,6 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$ (102 % CV), kai adalimumabo vartota be metotreksato, ir $10,9 \pm 5,2 \mu\text{g/ml}$ (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^2 , vidutinė mažiausia adalimumabo koncentracija serume esant pusiausvyrinei apykaitai, skiriant adalimumabą be metotreksato, buvo $6,0 \pm 6,1 \mu\text{g/ml}$ (101 % CV) ir $7,9 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$ (71,2 % CV) kartu vartojant metotreksatą.

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

Suaugusiems ašiniu spondiloartritu be radiologinių požymių sergantiems pacientams kas antrą savaitę po oda vartojant po 40 mg adalimumabo, vidutinė ($\pm\text{SD}$) mažiausia pusiausvyrinė adalimumabo koncentracija 68-ąją savaitę buvo $8,0 \pm 4,6 \mu\text{g/ml}$.

Psoriaze sergantiems suaugusiems pacientams monoterapijai skiriant po 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę, vidutinė pusiausvyrinė koncentracija buvo 5 $\mu\text{g/ml}$.

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

Suaugusiems pacientams, sergantiems supūliavusiu hidradenitu, po 160 mg adalimumabo dozės 0-ąją savaitę ir 80 mg 2-ąją savaitę, 2-ąją ir 4-ąją savaitę pasiekiamą mažiausia adalimumabo koncentracija serume būna maždaug 7–8 $\mu\text{g/ml}$. Gydomiems 40 mg adalimumabo doze kas savaitę, 12–36 savaitę vidutinė mažiausia pusiausvyrinė koncentracija siekė maždaug 8–10 $\mu\text{g/ml}$.

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 suaugusiems rekomenduojamą 40 mg dozę kas savaitę.

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

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

Pacientai, kurie tęsė atsitiktinės atrankos būdu parinktą gydymą, vidutinė (±SD) adalimumabo koncentracija 52 savaitę buvo 9,5 ± 5,6 µg/ml standartinės dozės grupėje ir 3,5 ± 2,2 µg/ml mažos dozės grupėje. Vidutinė koncentracija buvo palaikoma pacientams, kurie tęsė gydymą adalimumabu kas antrą savaitę 52 savaites. Pacientų, kuriems dozė buvo padidinta nuo kas antros savaitės iki kiekvienos savaitės, vidutinė (±SD) adalimumabo koncentracija serume 52-ąją savaitę buvo 15,3 ± 11,4 µg/ml (40/20 mg, kas savaitę) ir 6,7 ± 3,5 µg/ml (20/10 mg, kas savaitę).

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

Po poodinės kūno svoriu pagrįstos 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg) dozės injekcijos kas antrą savaitę opiniu kolitu sergantiems vaikams vidutinė pusiausvyrinė mažiausia adalimumabo koncentracija serume buvo 5,01 ± 3,28 µg/ml 52-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, Krono liga ir su entezitu susijusiu artritu). Klinikinių įsotinamosios dozės < 6 metų vaikams ekspozicijos duomenų nėra. Prognozuojama ekspozicija rodo, kad neskiriant metotreksato dėl įsotinamosios dozės, pradžioje gali padidėti sisteminė ekspozicija.

Populiacijos farmakokinetikos ir farmakokinetikos / farmakodinamikos modeliavimas ir imitavimas numatė panašią adalimumabo ekspoziciją ir veiksmingumą pacientams, vartojantiems 80 mg kas antrą savaitę, ir tiems, kurie vartojo po 40 mg kas savaitę (įskaitant pacientus, sergančius RA, supūliavusiu hidradenitu, OK, KL ar Ps, paauglius, sergančius supūliavusiu hidradenitu ir ≥ 40 kg sveriančius vaikus, sergančius KL ir OK).

Ekspozicijos ir atsako santykis vaikų populiacijoje

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

Ekspozicijos-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 % PI: atitinkamai 0,4–47,6 ir 1,9–10,5).

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 antiadalimumabo antikūnais, AAA) koncentracija serume buvo mažesnė pacientams, kuriems nustatyta AAA.

Kepenų arba inkstų funkcijos sutrikimas

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

Toksiškumo embriono-vaisiaus vystymuisi/perinataliniam vystymuisi tyrimai buvo atlikti su *cynomolgus* beždžionėmis, kurioms duota 0 mg/kg, 30 mg/kg ir 100 mg/kg (9–17 beždžionių grupėje), ir nebuvo nustatyta, kad adalimumabas darytų žalingą poveikį vaisiui. Nei kancerogeniškumo tyrimai, nei standartiniai vaisingumo ir perinatalinio 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

Mononatrio glutamatas
Sorbitolis (E420)
Metioninas
Polisorbatas 80
Vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

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

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

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

Vienas Hulio užpildytas švirkštas ar užpildytas švirkštiklis gali būti laikomas ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje ne daugiau kaip 8 savaites. Užpildytas švirkštas ar užpildytas švirkštiklis turi būti apsaugotas nuo šviesos ir turi būti sunaikintas, jei bus nepanaudotas per 8 savaites.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Hulio 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Hulio 40 mg injekcinis tirpalas yra vienkartiniam užpildytame švirkšte su automatine adatos apsauga. Švirkštas pagamintas iš cikloolefino polimero plastiko su kamščiu (iš chlorbutilo gumos) ir adata (iš nerūdijančiojo plieno) su adatos gaubtu (iš butilo/dieno mišinio polimero bei polipropileno).

Pakuočių dydžiai:

- 1 užpildytas švirkštas (su 2 alkoholiu suvilgytais tamponais)
- 2 užpildyti švirkštai (su 2 alkoholiu suvilgytais tamponais)
- 4 užpildyti švirkštai (su 4 alkoholiu suvilgytais tamponais)
- 6 užpildyti švirkštai (su 6 alkoholiu suvilgytais tamponais)
- 1 užpildytas švirkštas
- 2 užpildyti švirkštai
- 4 užpildyti švirkštai
- 6 užpildyti švirkštai

Hulio 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

Hulio 40 mg injekcinis tirpalas yra vienkartiniam užpildytame švirkštiklyje, turinčiame užpildytą švirkštą. Švirkštiklyje esantis švirkštas pagamintas iš cikloolefino polimero plastiko su kamščiu (iš chlorbutilo gumos) ir adata (iš nerūdijančiojo plieno) su adatos gaubtu (iš butilo/dieno mišinio polimero bei polipropileno).

Pakuočių dydžiai:

- 1 užpildytas švirkštiklis (su 2 alkoholiu suvilgytais tamponais)
- 2 užpildyti švirkštikliai (su 2 alkoholiu suvilgytais tamponais)
- 4 užpildyti švirkštikliai (su 4 alkoholiu suvilgytais tamponais)
- 6 užpildyti švirkštikliai (su 6 alkoholiu suvilgytais tamponais)
- 1 užpildytas švirkštiklis
- 2 užpildyti švirkštikliai
- 4 užpildyti švirkštikliai
- 6 užpildyti švirkštikliai

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN
Airija D13 R20R

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Hulio 40 mg užpildytame švirkšte

EU/1/18/1319/001 (su alkoholiu suvilgytais tamponais)
EU/1/18/1319/002 (su alkoholiu suvilgytais tamponais)
EU/1/18/1319/003 (su alkoholiu suvilgytais tamponais)
EU/1/18/1319/011
EU/1/18/1319/012
EU/1/18/1319/013
EU/1/18/1319/014 (su alkoholiu suvilgytais tamponais)
EU/1/18/1319/015

Hulio 40 mg užpildytame švirkštiklyje

EU/1/18/1319/004 (su alkoholiu suvilgytais tamponais)
EU/1/18/1319/005 (su alkoholiu suvilgytais tamponais)
EU/1/18/1319/006 (su alkoholiu suvilgytais tamponais)
EU/1/18/1319/016
EU/1/18/1319/017
EU/1/18/1319/018
EU/1/18/1319/019 (su alkoholiu suvilgytais tamponais)
EU/1/18/1319/020

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2018 m. rugsėjo 17 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2023 m. rugpjūčio 03 d

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://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 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 (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Kyowa Kirin Co., Ltd.
Takasaki Plant
100-1 Hagiwara-machi
Takasaki
Gunma
370-0013
Japonija

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Airija

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

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

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje 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**

Prieš pradėdant į rinką tiekti HULIO kiekvienoje šalyje narėje registruotojas su nacionaline kompetentinga institucija privalo suderinti mokomosios programos turinį ir formą, įskaitant platinamos medžiagos formatą, platinimo sąlygas ir bet kokius kitus programos aspektus. Mokomoji medžiaga susideda iš paciento priminimo kortelės.

Paciento priminimo kortelėje (suaugusiems ir vaikams) nurodoma toliau pateikta svarbi informacija:

- sunkios infekcijos;
- tuberkuliozė;
- vėžys;
- nervų sistemos sutrikimai;
- vakcinacija.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ PAKUOTĖ – UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hulio 20 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
adalimumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra: mononatrio glutamato, sorbitolio (E420), metionino, polisorbato 80, vandenilio chlorido rūgšties ir injekcinio vandens. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
1 užpildytas švirkštas
2 užpildyti švirkštai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda

Tik vienkartiniam vartojimui.
Skirta vaikams.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.
Švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN
Airija D13 R20R

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1319/009 1 vnt. pakuotė
EU/1/18/1319/010 2 vnt. pakuotė

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

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

Hulio 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 MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Hulio 20 mg injekcija
adalimumabum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,4 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ PAKUOTĖ – FLAKONO VIENETO PAKUOTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hulio 40 mg / 0,8 ml injekcinis tirpalas
adalimumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

0,8 ml flakone yra 40 mg adalimumabo

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Taip pat yra: mononatrio glutamato, sorbitolio (E420), metionino, polisorbato 80, vandenilio chlorido rūgšties ir injekcinio vandens. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 flakonas
1 sterilus injekcinis švirkštas
1 sterili adata
1 sterilus flakono adapteris
2 alkoholiu suvilgyti tamponai

[Užrašas ant padėklo dėžutės viduje:]

Hulio
Flakonas
Injekcinis švirkštas
Adata
Flakono adapteris
Produkto informacinis lapelis
Alkoholiu suvilgyti tamponai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

Tik vienkartiniam vartojimui.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN
Airija D13 R20R

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1319/008

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

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

Hulio 40 mg/0,8 ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ PAKUOTĖ – SUDĖTINĖ FLAKONŲ PAKUOTĖ (SU MĖLYNUOJU LANGELIU)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hulio 40 mg/0,8 ml injekcinis tirpalas
adalimumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviena 0,8 ml flakone yra 40 mg adalimumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Taip pat yra: mononatrio glutamato, sorbitolio (E420), metionino, polisorbato 80, vandenilio chlorido rūgšties ir injekcinio vandens. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

Sudėtinė pakuotė: 2 pakuotės po 1 flakoną.

Kiekvienoje pakuotėje yra:

1 flakonas

1 sterilus injekcinis švirkštas

1 sterili adata

1 sterilus flakono adapteris

2 alkoholiu suvilgyti tamponai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

Kiekviena pakuotė skirta tik vienkartiniam vartojimui.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN
Airija D13 R20R

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1319/007 2 flakonai (2 pakuotės po 1)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

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

Hulio 40 mg/0,8 ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

VIDINĖ PAKUOTĖ – SUDĖTINĖ FLAKONŲ PAKUOTĖ (BE MĖLYNOJO LANGELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hulio 40 mg/0,8 ml injekcinis tirpalas
adalimumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

0,8 ml flakone yra 40 mg adalimumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Taip pat yra: mononatrio glutamato, sorbitolio (E420), metionino, polisorbato 80, vandenilio chlorido rūgšties ir injekcinio vandens. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 flakonas
1 sterilus injekcinis švirkštas
1 sterili adata
1 sterilus flakono adapteris
2 alkoholiu suvilgyti tamponai
Sudėtinės pakuotės komponentas atskirai neparduodamas.

[Užrašas ant padėklo dėžutės viduje:]

Hulio
Flakonas
Injekcinis švirkštas
Adata
Flakono adapteris
Produkto informacinis lapelis
Alkoholiu suvilgyti tamponai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

Tik vienkartiniam vartojimui.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN
Airija D13 R20R

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1319/007

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Hulio 40 mg/0,8 ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Hulio 40 mg/0,8 ml injekcija
adalimumabum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

40 mg/0,8 ml

6. KITA

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ PAKUOTĖ – UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hulio 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
adalimumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename 0,8 ml užpildytame švirkšte yra 40 mg adalimumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Taip pat yra: mononatrio glutamato, sorbitolio (E420), metionino, polisorbato 80, vandenilio chlorido rūgšties ir injekcinio vandens. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 užpildytas švirkštas, 2 alkoholiu suvilgyti tamponai

2 užpildyti švirkštai, 2 alkoholiu suvilgyti tamponai

4 užpildyti švirkštai, 4 alkoholiu suvilgyti tamponai

6 užpildyti švirkštai, 6 alkoholiu suvilgyti tamponai

1 užpildytas švirkštas

2 užpildyti švirkštai

4 užpildyti švirkštai

6 užpildyti švirkštai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti po oda.

Tik vienkartiniam vartojimui.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.
Švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN
Airija D13 R20R
D13 R20R

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1319/001 1 vnt. pakuotė (su alkoholiu suvilgytais tamponais)
EU/1/18/1319/002 2 vnt. pakuotė (su alkoholiu suvilgytais tamponais)
EU/1/18/1319/003 6 vnt. pakuotė (su alkoholiu suvilgytais tamponais)
EU/1/18/1319/011 1 vnt. pakuotė
EU/1/18/1319/012 2 vnt. pakuotė
EU/1/18/1319/013 4 vnt. pakuotė
EU/1/18/1319/014 4 vnt. pakuotė (su alkoholiu suvilgytais tamponais)
EU/1/18/1319/015 6 vnt. pakuotė

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

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

Hulio 40 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Hulio 40 mg injekcija
adalimumabum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,8 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ PAKUOTĖ – UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTIKLIS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hulio 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
adalimumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename 0,8 ml užpildytame švirkštiklyje yra 40 mg adalimumabo

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Taip pat yra: mononatrio glutamato, sorbitolio (E420), metionino, polisorbato 80, vandenilio chlorido rūgšties ir injekcinio vandens. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 užpildytas švirkštiklis, 2 alkoholiu suvilgyti tamponai

2 užpildyti švirkštikliai, 2 alkoholiu suvilgyti tamponai

4 užpildyti švirkštikliai, 4 alkoholiu suvilgyti tamponai

6 užpildyti švirkštikliai, 6 alkoholiu suvilgyti tamponai

1 užpildytas švirkštiklis

2 užpildyti švirkštikliai

4 užpildyti švirkštikliai

6 užpildyti švirkštikliai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

Tik vienkartiniam vartojimui.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.
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**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN
Airija D13 R20R

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1319/004 1 vnt. pakuotė (su alkoholiu suvilgytais tamponais)
EU/1/18/1319/005 2 vnt. pakuotė (su alkoholiu suvilgytais tamponais)
EU/1/18/1319/006 6 vnt. pakuotė (su alkoholiu suvilgytais tamponais)
EU/1/18/1319/016 1 vnt. pakuotė
EU/1/18/1319/017 2 vnt. pakuotė
EU/1/18/1319/018 4 vnt. pakuotė
EU/1/18/1319/019 4 vnt. pakuotė (su alkoholiu suvilgytais tamponais)
EU/1/18/1319/020 6 vnt. pakuotė

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

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

Hulio 40 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Hulio 40 mg injekcija
adalimumabum
Leisti po oda.
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,8 ml

6. KITA

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Hulio 20 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte adalimumabas (*adalimumabum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jūsų vaikui pradėdant vartoti šį vaistą, nes jame pateikiama jam 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 pradėdant gydytis Hulio ir gydantis šiuo vaistu. Gydomo metu ir 4 mėnesius po paskutinės Hulio injekcijos Jūsų vaikui turėkite šią paciento priminimo kortelę su savimi arba ją turi turėti Jūsų vaikas.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų vaiko).
- Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Hulio ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jūsų vaikui vartojant Hulio
3. Kaip vartoti Hulio
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Hulio
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Vartojimo instrukcija

1. Kas yra Hulio ir kam jis vartojamas

Hulio veiklioji medžiaga yra adalimumabas – vaistas, kuris veikia Jūsų organizmo imuninę (gynybinę) sistemą.

Hulio skirtas toliau išvardytoms uždegiminėms ligoms gydyti:

- Jaunatvinį idiopatinį poliartritą
- Su entezitu susijusį artritą
- Plokštelinę psoriazę vaikams
- Krono ligą vaikams
- Uveitą vaikams

Hulio veiklioji medžiaga yra adalimumabas, žmogaus monokloninis antikūnas. Monokloniniai antikūnai – tai baltymai, kurie rišasi su specifinėmis medžiagomis.

Adalimumabo taikiny – kitas baltymas, vadinamas naviko nekrozės faktoriumi (TNF α), dalyvaujantis imuninės (apsaugos) sistemos veikloje, ir jo padaugėja, kai sergama aukščiau išvardytomis uždegiminėmis ligomis. Prisijungdamas prie TNF α Hulio mažina uždegiminį šių ligų procesą.

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas yra uždegiminė sąnarių liga, paprastai pasireiškianti vaikystėje.

Hulio 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 Hulio.

Jūsų gydytojas nuspręs, ar Hulio 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.

Hulio 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 Hulio.

Plokštelinė psoriazė vaikams

Plokštelinė psoriazė yra uždegiminė odos liga, kurios metu ant odos atsiranda raudoni sluoksniuoti su plutele ir padengti sidabriniais žvynais plotai. Plokštelinė psoriazė gali paveikti ir nagus, dėl to jie ima trupėti, sustorėja ir atstoja nuo nago guolio, o tai gali būti skausminga. Manoma, kad psoriazė sukelia organizmo imuninės sistemos sutrikimas, dėl ko padidėja odos ląstelių gamyba.

Hulio vartojamas gydyti sunkią lėtinę plokštelinę psoriazė vaikams ir paaugliams nuo 4 iki 17 metų amžiaus, kuriems gydymas ant odos tepamais vaistais ir gydymas ultravioletiniais spinduliais buvo neveiksmingi ar kuriems šie gydymo metodai netinka.

Krono liga vaikams

Krono liga yra uždegiminė žarnyno liga.

Hulio 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 Hulio.

Uveitas vaikams

Neinfekcinis uveitas yra uždegiminė liga, paveikianti tam tikras akies dalis.

Hulio 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 taškelį ar plonų judančių regėjimo lauke linijų) atsiradimą. Hulio 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 Hulio.

Hulio skiriamas:

- 2–17 metų vaikams ir paaugliams, sergantiems lėtiniu neinfekciniu uveitu su uždegimu, paveikiančiu priekinę akies dalį, gydyti.

2. Kas žinotina prieš Jūsų vaikui vartojant Hulio

Hulio vartoti negalima

- Jeigu Jūsų vaikui yra alergija adalimumabui ar bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- Jeigu Jūsų vaikui yra sunki infekcija, įskaitant tuberkuliozę (žr. „Išspėjimai ir atsargumo priemonės“). Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu Jūsų vaikui yra infekcijos simptomų, pvz., karščiavimas, žaizdos, nuovargis, dantų problemas.

- Jeigu Jūsų vaikui yra vidutinio sunkumo ar sunkus širdies nepakankamumas. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu Jūsų vaikui buvo arba yra sunki širdies liga (žr. „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Hulio.

Alerginės reakcijos

- Jeigu Jūsų vaikui pasireikė alerginių reakcijų, kurių simptomai yra, pvz., spaudimas krūtinėje, švokštimas, svaigimas, tinimas ar bėrimas – daugiau Hulio neleiskite ir nedelsdami kreipkitės į vaiko 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 Hulio, pasitarkite su vaiko gydytoju. Jeigu kuo nors abejojate, kreipkitės į vaiko gydytoją.
- Jūsų vaikas, vartodamas Hulio, 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, kitos oportunistinės infekcijos ir sepsis (infekcija kraujyje).
- Retais atvejais šios infekcijos gali būti pavojingos gyvybei. Svarbu pasakyti vaiko gydytojui, jeigu Jūsų vaikui atsirado tokie simptomai kaip karščiavimas, žaizdos, nuovargis ar dantų problemos. Jūsų vaiko gydytojas gali rekomenduoti laikinai nutraukti Hulio vartojimą.
- Pasakykite gydytojui, jei Jūsų vaikas gyvena ar keliauja į regionus, kur grybelinės infekcijos (pavyzdžiui, histoplazmozė, kokcidiodomikozė ar blastomikozė) yra labai dažnos.
- Pasakykite gydytojui, jeigu Jūsų vaikui yra pasikartojanti infekcija ar kitos būklės, didinančios infekcijų riziką.
- Kol Jūsų vaikas yra gydomas Hulio, Jūsų vaikas ir jo 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 (TB)

- Kadangi yra gauta pranešimų apie tuberkuliozės atvejus pacientams, kurie gydėsi adalimumabu, todėl Jūsų vaiko gydytojas, prieš paskirdamas Hulio, 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, Hulio 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.

Hepatito B virusas

- Pasakykite gydytojui, jei Jūsų vaikas yra hepatito B viruso (HBV) nešiotojas, jei jis / ji serga aktyvia HBV infekcijos forma ar jeigu manote, kad jis / ji galėjo užsikrėsti HBV. Gydytojas patikrins Jūsų vaiką dėl HBV. Ažmonėms, kurie yra HBV nešiotojai, adalimumabas gali

iššaukti HBV pakartotinį suaktyvėjimą. Kai kuriais retai pasitaikančiais atvejais, ypač tuomet, kai Jūsų vaikas vartoja kitus vaistus, slopinančius imuninę sistemą, HBV infekcijos pakartotinis suaktyvėjimas gali būti pavojingas gyvybei.

Operacijos ar dantų gydymas

- Jeigu planuojama Jūsų vaiką operuoti ar jam / jai gydyti dantis, išpėkite Jūsų vaiko gydytoją, kad jis / ji vartoja Hulio. Gydytojas gali rekomenduoti laikinai nutraukti Hulio vartojimą.

Demielinizuojančios ligos

- Jeigu Jūsų vaikas serga ar jam / jai išsivysto demielinizuojanti liga (liga, paveikianti nervus izoliuojantį sluoksnį, pvz., išsėtinė sklerozė), Jūsų vaiko gydytojas nuspręs, ar Jūsų vaikui skirti Hulio ir ar tęsti gydymą Hulio. 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

- Kai kuriose vakcinose yra gyvų, bet susilpnintų formų bakterijų arba virusų, kurie gali sukelti infekcijas, ir vartojant Hulio tokiomis vakcinomis skiepytis negalima.
- Prieš skiepydami savo vaiką bet kuria vakcina, pasitarkite su vaiko gydytoju.
- Jei yra galimybė, vaikus rekomenduojama paskiepyti visais jų amžiui priklausančiais skiepais pagal galiojantį skiepų kalendorių, prieš pradėdant gydytis Hulio.
- Jei Jūsų dukra vartojo Hulio nėštumo metu, jos kūdikiui bus didesnis infekcijos pavojus maždaug penkis mėnesius nuo paskutinės Hulio dozės, kurią ji gavo nėštumo metu. Svarbu, kad pasakytumėte jos kūdikio gydytojams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad ji vartojo Hulio nėštumo metu, kad jie galėtų nuspręsti, kada skiepyti jos kūdikį.

Širdies nepakankamumas

- Svarbu pasakyti vaiko gydytojui, jei Jūsų vaikas serga ar sirgo sunkiomis širdies ligomis. Jei Jūsų vaikui yra nesunkus širdies nepakankamumas ir jis gydomas Hulio, jo širdies nepakankamumo būklę turi atidžiai stebėti gydytojas. Jeigu Jūsų vaikui naujai išsivystė ar paūmėjo esamo širdies nepakankamumo simptomai (pavyzdžiui, prasidėjo dusulys ar patino pėdos), nedelsdami kreipkitės į vaiko gydytoją.

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. Jei Jūsų vaikui atsirado karščiavimas, kuris nepraeina, mėlynių ar jei labai lengvai prasideda kraujavimas, ar jeigu jis atrodo labai išblyškęs, nedelsiant susisieki su vaiko gydytoju. Gali būti, kad vaiko gydytojas nutars nutraukti gydymą.

Vėžys

- Labai retais atvejais yra buvę tam tikrų vėžio rūšių vaikams ir suaugusiems pacientams, vartojantiems adalimumabą ar kitus TNF α 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 Hulio, 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 merkaptopurinu. Pasakykite savo vaiko gydytojui, jei Jūsų vaikas kartu su Hulio vartoja azatiopriną ar merkaptopuriną.

- Buvo stebimi nemelanominio odos vėžio atvejai pacientams, vartojusiems adalimumabą. Jei gydymo metu arba po gydymo atsirastų naujų odos pažeidimų arba jei esami pažeidimai pasikeistų, pasakykite savo vaiko gydytojui.
- Kitokie nelimfominiai vėžiniai susirgimai pasitaikė pacientams, kurie sirgo tam tikra plaučių liga, vadinama lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), ir buvo gydomi kitu TNF α blokuojančiu vaistu. Jei Jūsų vaikas serga LOPL arba jei daug rūko, turėtumėte paklausti gydytojo, ar gydymas TNF α blokuojančiais vaistais Jūsų vaikui tinka.

Autoimuninės ligos

- Retais atvejais gydymas adalimumabu gali sukelti į vilkligę panašų sindromą. Susisiekite su savo gydytoju, jei pasireikštų nepraeinantis nepaaiškinamas bėrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas ar nuovargis.

Kiti vaistai ir Hulio

Jeigu Jūsų vaikas vartoja ar neseniai vartojo kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jūsų vaikui Hulio negalima vartoti su vaistais, kuriuose yra veikliosios medžiagos anakinros ar abatacepto. Hulio ir anakinros ar abatacepto derinys nerekomenduojamas remiantis galima padidėjusia infekcijų rizika, tarp jų ir sunkių infekcijų, taip pat dėl kitų galimų farmakologinių sąveikų. Jei kiltų klausimų, kreipkitės į savo vaiko gydytoją.

Hulio galima vartoti kartu su metotreksatu ar tam tikrais ligą modifikuojančiais antireumatiniais preparatais (sulfasalazinu, hidroksichlorokvinu, leflunomidu ir injekciniais aukso preparatais), kortikosteroidiniais vaistais ar skausmą malšinančiais vaistinėmis preparatais, įskaitant nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- Jūsų dukra, vartodama Hulio ir mažiausiai 5 mėnesius po paskutiniosios Hulio injekcijos, turi vartoti adekvacias 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 Hulio 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.
- Hulio galima vartoti žindymo laikotarpiu.
- Jeigu Jūsų dukra vartojo Hulio 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 Hulio. Daugiau informacijos apie vakcinas žr. „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Hulio gali nežymiai paveikti Jūsų vaiko gebėjimą vairuoti, važiuoti dviračiu ar valdyti mechanizmus. Jausmas, kad sukasi kambarys (svaigulys), ir regos sutrikimai gali atsirasti pavartojus Hulio.

Hulio sudėtyje yra natrio, sorbitolio ir polisorbato 80

Kiekviename Hulio užpildytame švirkšte yra 19,1 mg sorbitolio. Sorbitolis yra fruktozės šaltinis. Jeigu Jūsų vaiko gydytojas yra sakęs, kad Jūsų vaikas netoleruoja kokių nors angliavandenių, ar jam nustatytas retas genetinis sutrikimas įgimtas fruktozės netoleravimas (IFN), kurio atveju organizmas negali suskaidyti fruktozės, prieš duodami jo Jūsų vaikui pasakykite vaiko gydytojui.

Šio vaisto užpildytame švirkšte yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Kiekviename šio vaistinio preparato 20 mg užpildytame švirkšte yra 0,4 mg polisorbato 80, tai atitinka 1,0 mg/ml. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti Hulio

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė vaiko gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate dėl nurodymų ar turite klausimų, kreipkitės į savo vaiko gydytoją arba vaistininką. Jei Jūsų vaikui reikia kitokios dozės, gydytojas gali skirti kitokio stiprumo Hulio.

Vaikai, sergantys jaunatviniu idiopatinio artritu

2–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys nuo 10 kg iki mažiau nei 30 kg:
rekomenduojama Hulio dozė yra 20 mg kas antrą savaitę.

2–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys 30 kg ar daugiau:
rekomenduojama Hulio dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.

Vaikai ir paaugliai, sergantys su entezitu susijusiu artritu

6–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys nuo 15 kg iki mažiau nei 30 kg:
rekomenduojama Hulio dozė yra 20 mg kas antrą savaitę.

6–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys 30 kg ar daugiau:
rekomenduojama Hulio dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.

Vaikai ar paaugliai, sergantys plokšteline psoriaze

4–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys nuo 15 kg iki mažiau nei 30 kg:
rekomenduojama pradinė Hulio dozė yra 20 mg, po savaitės skiriant 20 mg. Vėliau įprastinė dozė yra po 20 mg kas antrą savaitę.

4–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys 30 kg ir daugiau:
rekomenduojama pradinė Hulio dozė yra 40 mg, po savaitės skiriant 40 mg. Vėliau įprastinė dozė yra po 40 mg kas antrą savaitę.

Vaikai ir paaugliai, sergantys Krono liga

6–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys mažiau nei 40 kg:
įprasta pradinė dozė yra 40 mg (dvi 20 mg injekcijos per vieną parą), po dviejų savaitių skiriant 20 mg. Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, Jūsų vaiko gydytojas gali paskirti pradinę dozę 80 mg (keturias 20 mg injekcijos per vieną parą), po dviejų savaitių sumažinant iki 40 mg.

Vėliau įprastinė dozė yra po 20 mg kas antrą savaitę. Jei ši dozė neveikia pakankamai gerai, Jūsų vaiko gydytojas gali padidinti dozės skyrimo dažnį po 20 mg kiekvieną savaitę.

6–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys 40 kg ir daugiau:
Įprasta pradinė dozė yra 80 mg (keturios 20 mg injekcijos per vieną parą), po dviejų savaitių sumažinant iki 40 mg. Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, Jūsų vaiko gydytojas gali paskirti pradinę dozę 160 mg (aštuonios 20 mg injekcijos per vieną parą arba keturios 20 mg injekcijos per parą dvi paras iš eilės), po dviejų savaitių sumažinant iki 80 mg (keturių 20 mg injekcijų per vieną parą).

Vėliau įprastinė dozė yra po 40 mg kas antrą savaitę. Jei ši dozė neveikia pakankamai gerai, Jūsų vaiko gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kiekvieną savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Vaikai ir paaugliai, sergantys uveitu

2–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys mažiau nei 30 kg:

įprastinė Hulio dozė yra 20 mg kas antrą savaitę kartu su metotreksatu.

Jūsų vaiko gydytojas taip pat gali skirti 40 mg pradinę dozę (dvi 20 mg injekcijas per vieną parą), kuri gali būti vartojama likus savaitei iki įprastinės rekomenduojamos dozės vartojimo pradžios.

Rekomenduojama Hulio vartoti kartu su metotreksatu.

2–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys 30 kg ir daugiau:

įprastinė Hulio dozė yra 40 mg kas antrą savaitę kartu su metotreksatu.

Jūsų vaiko gydytojas taip pat gali skirti 80 mg pradinę dozę, kuri gali būti vartojama likus savaitei iki įprastinės 40 mg kas antrą savaitę dozės vartojimo pradžios. Rekomenduojama Hulio vartoti kartu su metotreksatu.

Vartojimo metodas ir būdas

Hulio vartojamas leidžiant po oda (poodinė injekcija).

Išsamūs nurodymai, kaip suleisti Hulio, pateikiami skyriuje „Vartojimo instrukcija“.

Ką daryti pavartojus per didelę Hulio dozę?

Jei atsitiktinai Hulio savo vaikui leidote dažniau, nei reikia, kreipkitės į vaiko gydytoją ar vaistininką ir paaiškinkite, kad Jūsų vaikui buvo suleista daugiau, nei reikėjo. Visada su savimi pasiimkite vaisto arba jo išorinę dėžutę, net jei ji tuščia.

Pamiršus pavartoti Hulio

Jei pamiršote savo vaikui suleisti vaistą, kitą Hulio dozę leiskite iš karto prisiminti. Kitą dozę savo vaikui leiskite tą dieną, kuri nustatyta pagal pradinį dozavimo režimą, neatsižvelgdami į tai, kad buvote pamiršę dozę.

Vaikui nustojus vartoti Hulio

Jeigu nusprendėte nutraukti Hulio vartojimą, aptarkite tai su savo vaiko gydytoju. Nutraukus gydymą gali vėl pasireikšti Jūsų vaiko simptomai.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į vaiko gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Dauguma šių reiškinių yra nesunkūs ar vidutinio sunkumo. Tačiau kai kurie jų gali būti sunkūs ir juos reikia skubiai gydyti.

Šalutinis poveikis gali atsirasti praėjus 4 mėnesiams ar ilgiau po paskutiniosios Hulio injekcijos.

Nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos, jei pastebėjote bet kokius vaiko alerginės reakcijos ar širdies nepakankamumo požymius:

- sunkų išbėrimą, dilgėlinę;
- patinusį veidą, plaštakas ar pėdas;
- pasunkėjusį kvėpavimą ar rijimą;
- dusulį, pasireiškiantį fizinio aktyvumo metu arba gulantis, arba tinstant pėdoms.

Kuo greičiau pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote šių reiškinių:

- infekcijos požymių ir simptomų, pvz., karščiavimą, negalavimą, žaizdas, dantų problemas, deginimą šlapinantis, silpnumo ar nuovargio pojūtį arba kosulį;
- nervinių sutrikimų simptomų, pvz., dilgčiojimą, tirpimą, vaizdo dvejinimąsi arba rankos ar kojų silpnumą;
- odos vėžio požymių, pvz., guzelį ar atvirą žaizdą, kuri neužgyja;
- požymių ir simptomų, leidžiančių manyti apie kraujotakos ligas: užsitęsusi karščiavimą, mėlynių atsiradimą, kraujavimą, blyškumą.

Aukščiau išvardyti požymiai ir simptomai gali būti žemiau išvardytų šalutinio poveikio reiškinių, pastebėtų vartojant adalimumabą, ženklai.

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- injekcijos vietos reakcijos (įskaitant skausmą, tinimą, paraudimą ar niežulį);
- kvėpavimo takų infekcijos (įskaitant peršalimą, slogą, sinusų infekciją, gerklės infekciją, pneumoniją);
- galvos skausmas;
- pilvo skausmas;
- pykinimas ir vėmimas;
- išbėrimas;
- kaulų ir raumenų skausmas.

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- sunkios infekcijos (įskaitant kraujo užkrėtimą ir gripą);
- žarnyno infekcijos (įskaitant gastroenteritą);
- odos infekcijos (įskaitant celiulitą ir juostinę pūslelinę);
- ausų infekcijos;
- burnos infekcijos (įskaitant dantų infekcijas ir pūslelinę);
- lytinių takų infekcijos;
- šlapimo takų infekcijos;
- grybelinės infekcijos;
- sąnarių infekcijos;
- gerybiniai augliai;
- odos vėžys;
- nesunkios alerginės reakcijos (įskaitant sezonines alergijas);
- dehidracija;
- 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 / akių vokų uždegimas ar tinimas;
- *vertigo* (galvos svaigimo ar sukimosi pojūtis);
- greito širdies plakimo jautimas;
- aukštas kraujo spaudimas;
- odos paraudimas;

- hematomos (kraujo susikaupimas ne kraujagyslėje);
- kosulys;
- astma;
- dusulys;
- kraujavimas iš virškinimo trakto;
- nevirškinimas, pilvo pūtimas, rėmuo;
- rūgštingumas / gastroezofaginis refliuksas;
- sausumo sindromas (įskaitant akių ir burnos sausumą);
- kraujosruvos;
- niežintis išbėrimas;
- niežulys, odos uždegimas (įskaitant egzema);
- kojų ir rankų nagų lūžinėjimas;
- padidėjęs prakaitavimas;
- plaukų slinkimas;
- naujai atsiradusi psoriazė ar psoriazės paūmėjimas (raudona, sluoksniuota oda);
- raumenų spazmai;
- kraujas šlapime;
- inkstų problemos;
- krūtinės skausmas;
- edema (patinimas);
- karščiavimas;
- trombocitų kiekio sumažėjimas, dėl ko padidėja kraujavimo ir mėlynių rizika;
- lėtas žaizdų gijimas.

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- 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;
- limfoma (limfinės sistemos vėžys);
- imuninės sistemos sutrikimai, kurie gali pažeisti plaučius, odą ir limfmazgius (dažniausiai pasireiškiantys kaip būklė, vadinama sarkoidoze);
- vaskulitas (kraujagyslių uždegimas);
- tremoras (drebulys);
- neuropatija (nervų pažeidimas);
- insultas;
- klausos netekimas, zvimbimas ausyse;
- nereguliarus širdies ritmas;
- 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);
- per daug skysčio aplink plaučius;
- kasos uždegimas;
- sunkumas ryjant;
- veido tinimas (veido edema);
- tulžies pūslės uždegimas, tulžies akmenligė;
- kepenų suriebėjimas (riebalų susikaupimas kepenų ląstelėse);
- naktinis prakaitavimas;

- randėjimas;
- nenormalus raumenų irimas;
- sisteminė raudonoji vilkligė (įskaitant odos, širdies, plaučių, sąnarių ir kitų organų sistemų uždegimą);
- miego sutrikimai;
- impotencija;
- uždegimai.

Reti (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių):

- leukemija (vėžys, pažeidžiantis kraują ir kaulų čiulpus);
- sunki alerginė reakcija su šoku;
- išsėtinė sklerozė;
- nervų sutrikimai (tokie kaip 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 / plyšimas žarnoje);
- hepatitas (kepenų uždegimas);
- hepatito B pakartotinis suaktyvėjimas;
- 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 bėrimas);
- veido edema (veido patinimas), susijęs su alergine reakcija;
- uždegiminis odos bėrimas;
- į vilkligę panašus sindromas;
- angioneurozinė edema (lokalus odos patinimas);
- lichenoidinė odos reakcija (rausvai violetinis, niežintis odos bėrimas).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- hepatospleninė T-ląstelių limfoma (retas kraujo vėžys);
- 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;
- pablogėjęs odos išbėrimas su raumenų silpnumu;
- padidėjęs kūno svoris (daugumos pacientų svorio padidėjimas buvo mažas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Hulio

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės // dėžutės po „EXP“ („Tinka iki“) nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

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

Kitos galimos laikymo sąlygos:

Kai yra reikalinga (pvz., kai Jūs keliaujate), vienas Hulio užpildytas švirkštas gali būti laikomas kambario temperatūroje (iki 25 °C) daugiausia 8 savaites – užtikrinkite, kad jis būtų apsaugotas nuo šviesos. Kai tik švirkštas išimamas iš šaldytuvo ir laikomas kambario temperatūroje, jis **privalo būti sunaudotas per 8 savaites 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 jis turi būti išmestas.

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

Hulio sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra adalimumabas.
- Pagalbinės medžiagos yra mononatrio glutamatas, sorbitolis, metioninas, polisorbatas 80, vandenilio chlorido rūgštis ir injekcinis vanduo (žr. 2 skyrių „Hulio sudėtyje yra natrio, sorbitolio ir polisorbato 80“).

Hulio išvaizda ir kiekis pakuotėje

Hulio 20 mg injekcinis tirpalas (injekcija) užpildytame švirkšte tiekiamas kaip sterilus 20 mg adalimumabo, ištirpinto 0,4 ml, skaidrus ar šiek tiek opalinis, bespalvis ar blyškus rusvai geltonas tirpalas.

Hulio užpildytas švirkštas sudarytas iš plastikinio švirkšto su kamščiu ir adata su adatos dangteliu. Kiekvienoje pakuotėje yra 1 arba 2 užpildyti švirkštai. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Hulio taip pat gali būti tiekiamas flakone, skirtame vartoti vaikams, arba užpildytame švirkštiklyje.

Registruotojas

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN
Airija D13 R20R

Gamintojas

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Airija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV

Tél/Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Тел: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH

Tel: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY

Tlf: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH

Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Tel: 0080008250910

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ

I.K.E

Τηλ.: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.

Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S

Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH

Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY

Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.

Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Τηλ: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Tel: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Tél/Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Tel.: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Tel.: 0080008250910

Nederland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY

Tlf: +47 800 62 671

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH

Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.

Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Tel: 0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH

Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY

Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY

Tel: 0080008250910

Latvija
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Vartojimo instrukcija

Atidžiai perskaitykite nurodymus ir nuosekliai jų laikykitės. Jūsų gydytojas, slaugytoja ar kitas sveikatos priežiūros specialistas pirmiausia parodys, kaip atlikti Hulio injekciją naudojant užpildytą švirkštą. Jei ko nors nesuprantate, kreipkitės į savo vaiko gydytoją arba slaugytoją.

Neleiskite vaikui vaisto leisti pačiam, kol nesate tikri, kad jis suprato, kaip paruošti ir susileisti vaistą. Tik gerai išmokus vaistą galima susileisti pačiam arba jį gali suleisti kitas gerai išmokytas asmuo, pvz., šeimos narys arba prižiūrintis asmuo.

Kiekvienas užpildytas švirkštas skirtas naudoti tik vieną kartą; jame yra viena 20 mg adalimumabo dozė.

Hulio tirpalo negalima maišyti su jokiais kitais vaistais.

Kad prisimintumėte, kurią (-ias) savaitės dieną (-as) Hulio turėtų būti švirkščiamas, gali būti naudinga tai pasižymėti kalendoriuje arba dienoraštyje.

Prieš pradėdami

Būdami ramioje vietoje, ant gerai apšviesto, švaraus ir plokščio paviršiaus sudėkite visus reikmenis, kurių reikės norint injekcijai atlikti.

Jums reikės:

- 1 užpildyto švirkšto;
- 1 alkoholiu suvilgyto tampono (nėra Hulio pakuotėje);
- 1 talpyklos, skirtos aštrioms atliekoms (nėra Hulio pakuotėje);
- 1 marlės tampono arba vatos rutuliuko (nėra Hulio pakuotėje).

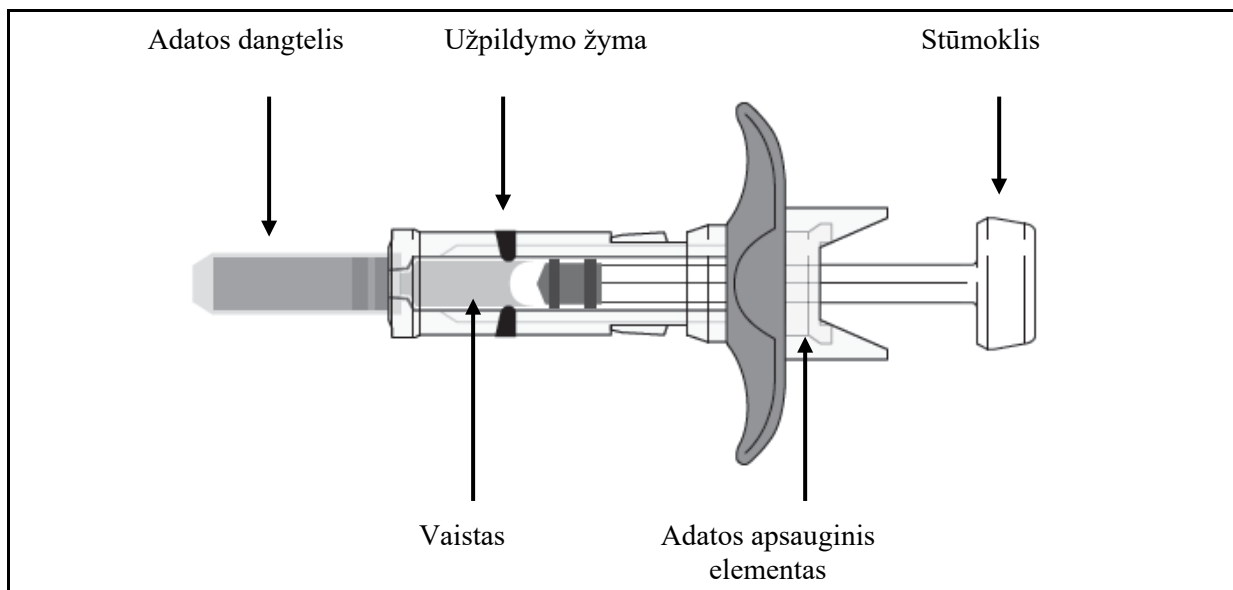
Jei neturite visų reikmenų, kreipkitės į savo slaugytoją arba vaistininką.

Užpildyto švirkšto paruošimas

Užpildyti švirkštai turi būti laikomi šaldytuve (2–8 °C temperatūroje).

- Išimkite vieną užpildytą švirkštą iš šaldytuvo bent 30 minučių prieš naudojimą, kad turinys sušiltų iki kambario temperatūros.
 - Švirkštui sušildyti NENAUDOKITE kitų šilumos šaltinių, tokių kaip mikrobangų krosnelė ar karštas vanduo.
 - Švirkštui sušilus iki kambario temperatūros NEDĖKITE jo atgal į šaldytuvą.
- Patikrinkiteį galiojimo laiką, nurodytą ant švirkšto.
 - NENAUDOKITE švirkšto, jei jo galiojimo laikas baigėsi.

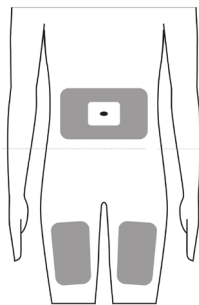
- Patikrinkite švirkštą, kad įsitikintumėte, jog vaistas yra ties užpildymo žyma ar netoli jos (kad pamatytumėte skystį, gali tekti švelniai papurtyti) ir skystis yra skaidrus, bespalvis ir jame nėra dalelių.
 - NENAUDOKITE švirkšto, jei vaistas nėra netoli užpildymo žymos.
 - NENAUDOKITE švirkšto, jei tirpalas yra drumstas, pakeitęs spalvą ar turi dalelių.



Injekcijos žingsniai

Kiekvieną kartą, kai leidžiate Hulio naudodami užpildytą švirkštą, atidžiai atlikite toliau nurodytus veiksmus.

1 žingsnis. Pasirinkite ir paruoškite injekcijos vietą



Pilvas ar šlaunys

Hulio užpildytas švirkštas skirtas injekcijai po oda. Jis turėtų būti leidžiamas į šlaunį arba pilvą.

Kiekvieną kartą reikia keisti injekcijos vietą ir leisti bent 3 cm atstumu nuo ankstesnės injekcijos vietos.

Jei švirkščiate į pilvą, pasirinkite vietą mažiausiai 5 cm atstumu nuo bambos.

- NELEISKITE į odą, kuri yra paraudusi, sukietėjusi, nubrozdinga ar skausminga.
- NELEISKITE į randus ar strijas.
- Jei Jūsų vaikas serga psoriaze, NELEISKITE į iškilusias, sustorėjusias, paraudusias ar pleiskanotas odos vietas ar pažeidimus.
- NELEISKITE per drabužius. Atitraukite visus drabužius, kurie gali trukdyti pasiekti injekcijos vietą.

2 žingsnis. Nusiplaukite rankas

Nusiplaukite rankas su muilu ir vandeniu.

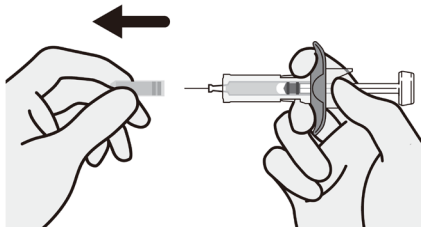
3 žingsnis. Paruoškite injekcijos vietą

Nuvalykite odą pasirinktoje injekcijos vietoje alkoholiu suvilgytu tamponu.

- Palaukite, kol ji nudžius savaime, nepūskite norėdami išdžiovinti.
- Daugiau **NELIESKITE** šios vietos iki injekcijos.

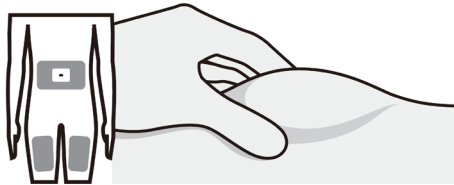
4 veiksmas. Nuimkite adatos dangtelį

Patraukite adatos dangtelį tiesiai nuo švirkšto. Iš adatos gali ištėkėti keli lašai skysčio, tai yra normalu. Taip pat normalu matyti oro burbuliukų.



- **NENUIMKITE** adatos dangtelio tol, kol būsite pasiruošę injekcijai.
- **NESUKITE** ir nelenkite adatos dangtelio jį nuimdami, nes taip galite sugadinti adatą.
- Niekada **NELIESKITE** ar **NETRAUKITE** stūmoklio atgal.
- **NEUŽDENKITE** adatos dangtelio iš naujo, **NELIESKITE** adatos pirštais ir **NELEISKITE** adai nieko paliesti.
- **NEIŠSTUMKITE** oro burbuliukų.
- Jeigu nuėmus dangtelį švirkštą numetėte, jo **NENAUDOKITE**.

5 žingsnis. Suspauskite ir laikykite injekcijos vietą



Švelniai suspauskite injekcijos vietą, kad susidarytų kauburys, ir tvirtai jį laikykite.

6 žingsnis. Įbeskite adatą į injekcijos vietą



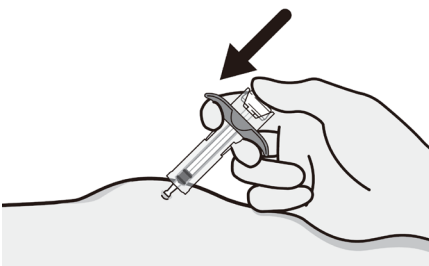
45° kampu į injekcijos vietą greitu staigiu judesiu įdurkite visą adatą.

Saugokitės, kad adata nepataikytų į injekcijos vietą laikančius pirštus.

7 žingsnis. Švirkškite Hulio

Įbedę adatą, atleiskite suspaustą injekcijos vietą.

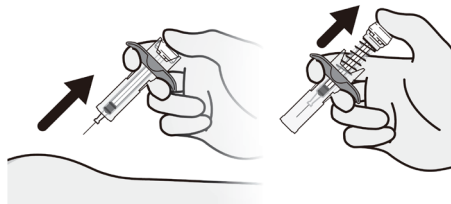
Lėtai stumkite stūmoklį žemyn iki galo, kol **bus suleistas visas vaistas** ir švirkštas bus tuščias.



- Stūmoklio nenustūmus iki galo, nebus suaktyvintas apsaugos elementas, leidžiantis uždengti adatą po procedūros.
- Leisdami švirkšto **NEJUDINKITE**, **NEKREIPKITE** ar **NESUKITE**.

8 žingsnis. Užbaikite injekciją, ištraukite švirkštą

Atitraukite švirkštą nuo injekcijos vietos tokiu pačiu kampu, koku įdūrėte, ir atitraukite nykštį nuo stūmoklio.



Kiekviename užpildytame švirkšte yra apsaugos elementas, kad atleidus stūmoklį adata būtų įtraukta ir uždengta. Jei adata neįsitraukė, atsargiai įdėkite panaudotą švirkštą į aštrių atliekų talpyklą, kad nesusižeistumėte.

Jei po injekcijos jos vietoje atsiranda silpnas kraujavimas, toje vietoje kelias sekundes lengvai paspaudę palaikykite marlės arba vatos rutuliuką – injekcijos vietos **NETRINKITE**. Jei reikia, injekcijos vietą užklijuokite pleistru.

9 žingsnis. Išmeskite švirkštą ir dangtelį

Panaudotą švirkštą ir dangtelį išmeskite į patvirtintą aštrių atliekų talpyklą.

Pasitarkite su savo sveikatos priežiūros paslaugų teikėju, kaip tinkamai išmesti užpildytą aštrių atliekų talpyklą.

- Švirkšto pakartotinai **NENAUDOKITE**.
- Adatos iš naujo dangteliu **NEUŽDENKITE**.
- Aštrių atliekų talpyklos **NEIŠMESKITE** į buitinėms atliekoms skirtą konteinerį.
- Panaudotų aštrių daiktų talpyklos **NEIŠMESKITE Į PERDIRBAMAS ATLIEKAS**.
- Aštrių daiktų talpyklą visada laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.



Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Hulio 40 mg/0,8 ml injekcinis tirpalas adalimumabas (*adalimumabum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį prieš pradėdami Jūsų vaikui vartoti 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 pradėdami Jūsų vaiką gydyti Hulio ir gydantis Hulio. Gydomo metu ir 4 mėnesius po paskutinės Hulio injekcijos šią paciento priminimo kortelę turėkite su savimi arba duokite vaikui.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų vaiko).
- Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į vaiko gydytoją arba vaistininką Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Hulio ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš pradėdami Jūsų vaikui vartoti Hulio
3. Kaip vartoti Hulio
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Hulio
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Vartojimo instrukcija

1. Kas yra Hulio ir kam jis vartojamas

Hulio veiklioji medžiaga yra adalimumabas – vaistas, kuris veikia jūsų organizmo imuninę (gynybinę) sistemą.

Hulio vartojamas gydant šias uždegimines ligas:

- jaunatvinį idiopatinį poliartritą 2–17 metų vaikams;
- su entezitu susijusį artritą 6–17 metų vaikams;
- Krono ligą 6–17 metų vaikams;
- plokštelinę psoriazę 4–17 metų vaikams;
- supūliavusį hidradenitą 12–17 metų paaugliams;
- opinį kolitą 6–17 metų vaikams;
- lėtinį neinfekcinį uveitą, paveikiantį priekinę akies dalį, 2–17 metų vaikams.

Hulio veiklioji medžiaga yra adalimumabas, monokloninis antikūnas. Monokloniniai antikūnai – tai baltymai, kurie organizme rišasi su specifinėmis medžiagomis.

Adalimumabo taikiny – kitas baltymas, vadinamas naviko nekrozės faktoriumi (TNFα), dalyvaujantis imuninės (apsaugos) sistemos veikloje, kurio padaugėja, kai yra pirmiau išvardytos uždegiminės ligos. Prisijungdamas prie TNFα Hulio mažina uždegiminį šių ligų procesą.

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas ir su entezitu susijęs artritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas ir su entezitu susijęs artritas yra uždegiminės sąnarių ligos, kurios paprastai pirmą kartą pasireiškia vaikystėje.

Hulio vartojamas nuo 2 iki 17 metų vaikams ir paaugliams jaunatviniam idiopatiniam poliartritui gydyti bei 6 iki 17 metų vaikams ir paaugliams amžiaus su entezitu susijusiam artritui gydyti. Jūsų vaikui pirmiausiai galėjo būti skiriama kitų ligos eigą keičiančių vaistų, tokių kaip metotreksatas. Jei šie vaistai neveikia, jaunatviniam idiopatiniam artritui ar su entezitu susijusiam artritui gydyti Jūsų vaikui bus paskirta Hulio.

Vaikų Krono liga

Krono liga yra uždegiminė žarnų liga.

Hulio vartojamas vaikų nuo 6 iki 17 metų amžiaus Krono ligai gydyti. Jūsų vaikui pirmiausia bus duodami kiti vaistai. Jei tie vaistai neveiks tinkamai, Krono ligos požymiams ir simptomams sumažinti Jūsų vaikui bus duodama Hulio.

Plokštelinė psoriazė vaikams

Plokštelinė psoriazė yra uždegiminė odos liga, kurios metu ant odos atsiranda raudoni sluoksniuoti su plutele ir padengti sidabriniais žvynais plotai. Plokštelinė psoriazė gali paveikti ir nagus, dėl to jie ima trupėti, sustorėja ir atstoja nuo nago guolio, o tai gali būti skausminga. Manoma, kad psoriazė sukelia imuninės sistemos sutrikimas, dėl kurio padidėja odos ląstelių gamyba.

Hulio vartojamas gydyti sunkią plokštelinę psoriazę vaikams ir paaugliams nuo 4 iki 17 metų amžiaus, kuriems ant odos vartojami vaistai ir gydymas UV šviesa neveikia tinkamai ar kuriems šie gydymo metodai netinka.

Paauglių supūliavęs hidradenitas

Supūliavęs hidradenitas (*Hidradenitis suppurativa*) yra lėtinė ir dažnai skausminga uždegiminė odos liga. Jos simptomai apima skausmingus mazgelius (gumbus) ir pūlinius (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.

Hulio vartojamas gydyti pūlingą hidradenitą 12 metų arba vyresniems paaugliams. Hulio gali sumažinti esančių mazgelių ir pūlinių skaičių, taip pat skausmą, kuris dažnai susijęs su liga. Pacientams pirmiausia bus duodami kiti vaistai. Jei šie vaistai neveiksmingi, pacientams paskirs Hulio.

Opinis kolitas vaikams

Opinis kolitas yra uždegiminė storosios žarnos liga. Hulio yra vartojamas vaikams nuo 6 iki 17 metų, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkiu opiniu kolitu, gydyti. Jūsų vaikui pirmiausia gali būti skirti kiti vaistai. Jei šie vaistai neveiks tinkamai, Jūsų vaikui bus skirtas Hulio šios ligos požymiams ir simptomams malšinti.

Lėtinis neinfekcinis uveitas, paveikiantis priekinę akies dalį

Neinfekcinis uveitas yra uždegiminė liga, paveikianti tam tikras akies dalis. Šis uždegimas gali sukelti regėjimo pablogėjimą ir / ar drumsčių (juodų taškių ar plonų judančių regėjimo lauke linijų) atsiradimą. Hulio veikia mažindamas šį uždegimą.

Hulio skiriamas 2–17 metų vaikams ir paaugliams, sergantiems lėtiniu neinfekciniu uveitu su uždegimu, paveikiančiu priekinę akies dalį, gydyti.

2. Kas žinotina prieš Jūsų vaikui pradėdant vartoti Hulio

Hulio neduokite

- Jeigu Jūsų vaikui yra alergija adalimumabui ar bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- Jeigu Jūsų vaikui yra sunki infekcija, įskaitant tuberkuliozę ar kita sunki infekcija (žr. „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“). Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu Jūsų vaikui yra infekcijos požymių, pvz., karščiavimas, žaizdos, nuovargis, dantų problemos. Jeigu Jūsų vaikui yra vidutinis ar sunkus širdies nepakankamumas. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu Jūsų vaikui buvo arba yra sunki širdies liga (žr. „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Hulio.

Alerginė reakcija

Jeigu Jūsų vaikui pasireiškia alerginės reakcijos, pvz., spaudimas krūtinėje, švokštimas, svaigimas, tinimas ar bėrimas – daugiau Hulio nešvirkškite ir nedelsdami kreipkitės į vaiko gydytoją, nes retais atvejais šios reakcijos gali būti pavojingos gyvybei.

Infekcijos

- Jeigu Jūsų vaikui yra infekcija, taip pat ilgalaikė ar infekcija kurioje nors vienoje kūno vietoje (pvz., kojos opa) – prieš pradėdami vartoti Hulio, pasitarkite su vaiko gydytoju. Jeigu kuo nors abejojate, kreipkitės į vaiko gydytoją.
- Vartodamas Hulio, Jūsų vaikas 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, kitos oportunistinės infekcijos ir sepsis (kraujo užkrėtimas). Retais atvejais šios infekcijos gali būti pavojingos gyvybei. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu Jūsų vaikui atsirado tokių simptomų, kaip karščiavimas, žaizdos, nuovargis ar dantų problemos. Jūsų vaiko gydytojas gali liepti laikinai nutraukti Hulio vartojimą.

Tuberkuliozė (TB)

- Kai kurie adalimumabą vartojantys pacientai sirgo tuberkulioze, todėl Jūsų vaiko gydytojas, prieš paskirdamas Hulio, Jūsų vaiką ištirs dėl tuberkuliozės požymių ir simptomų. Tai apims išsamų medicininį įvertinimą, taip pat ir Jūsų vaiko medicininę anamnezę, įskaitant patikros tyrimų (pvz., rentgenologinio krūtinės ląstos ištyrimo ir tuberkulino testo) paskyrimą. Apie šių tyrimų atlikimą ir rezultatus turi būti pažymėta Jūsų vaiko paciento priminimo kortelėje. Labai svarbu pasakyti vaiko gydytojui, jeigu Jūsų vaikas kada nors yra sirgęs tuberkulioze ar artimai bendravo su sergančiuoju tuberkulioze. Tuberkuliozė gali išsivystyti gydymo metu, net jei Jūsų vaikas gavo prevencinį gydymą dėl tuberkuliozės. Jeigu gydantis arba po gydymo atsiranda tuberkuliozės (pavyzdžiui, nepraeinantis kosulys, mažėjantis kūno svoris, energijos stygius, nedidelis karščiavimas) ar kitos infekcijos simptomų, nedelsdami pasakykite vaiko gydytojui.

Kelionės / pasikartojanti infekcija

- Pasakykite gydytojui, jei gyvenate ar keliaujate į regionus, kur grybelinės infekcijos (pavyzdžiui, histoplazmozė, kokcidioidomikozė ar blastomikozė) yra dažnos.
- Pasakykite vaiko gydytojui, jeigu Jūsų vaikui yra pasikartojanti infekcija ar kitos būklės, didinančios infekcijų riziką.

Hepatito B virusas

- Pasakykite vaiko gydytojui, jei Jūsų vaikas yra hepatito B viruso (HBV) nešiotojas, jei 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 pakartotinį viruso 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

- Jei Jūsų vaiką planuojama operuoti arba gydyti jo / jos dantis, prašome įspėti savo vaiko gydytoją, kad Jūsų vaikas vartoja Hulio. Gydytojas gali rekomenduoti laikinai nutraukti Hulio vartojimą.

Demielinizuojančios ligos

- Jeigu Jūsų vaikas serga ar jam išsivysto demielinizuojanti liga (liga, pažeidžianti nervus izoliuojantį sluoksnį, pvz., išsėtinė sklerozė), vaiko gydytojas nuspręs, ar Jūsų vaikui skirti Hulio ir ar tęsti gydymą Hulio. Nedelsiant pasakykite vaiko gydytojui, jei Jūsų vaikui pasireiškia tokie simptomai, kaip regėjimo pokyčiai, rankų ir kojų silpnumas ar sustingimas, ar dilgčiojimas bet kurioje kūno vietoje.

Skiepijimas

- Kai kuriose vakcinose yra gyvų, bet susilpnintų formų bakterijų arba virusų, kurie gali sukelti infekcijas, ir vartojant Hulio tokiomis vakcinomis skiepytis negalima.
- Prieš skiepydami savo vaiką bet kuria vakcina, pasitarkite su vaiko gydytoju.
- Jei yra galimybė, vaikus rekomenduojama paskiepyti visais jų amžiui priklausančiais skiepais pagal galiojantį skiepų kalendorių, prieš pradedant gydytis Hulio.
- Jei vartojote Hulio nėštumo metu, Jūsų kūdikiui gali būti didesnis infekcijos pavojus maždaug penkis mėnesius nuo paskutinės Hulio dozės, kurią gavote nėštumo metu. Svarbu, kad pasakytumėte savo kūdikio gydytojams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad vartojote Hulio nėštumo metu, kad jie galėtų nuspręsti, kada skiepyti kūdikį.

Širdies nepakankamumas

- Svarbu pasakyti vaiko gydytojui, jei Jūsų vaikas serga ar sirgo sunkiomis širdies ligomis. Jei Jūsų vaikui yra nesunkus širdies nepakankamumas ir jis gydomas Hulio, jo širdies nepakankamumo būklę turi atidžiai stebėti gydytojas. Jeigu Jūsų vaikui naujai išsivystė ar paūmėjo esamo širdies nepakankamumo simptomai (pavyzdžiui, prasidėjo dusulys ar patino pėdos), nedelsdami kreipkitės į vaiko gydytoją.

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. Jei Jūsų vaikui atsirado karščiavimas, kuris nepaeina, mėlynių ar jei labai lengvai prasideda kraujavimas, ar jeigu jis atrodo labai išblyškęs, nedelsiant susisieki su vaiko gydytoju. Gali būti, kad vaiko gydytojas nutars nutraukti gydymą.

Vėžys

- Labai retais atvejais yra buvę tam tikrų vėžio rūšių vaikams ir suaugusiesiems, vartojantiems adalimumabą ar kitus TNFα blokuojančius vaistus. Žmonėms, sergantiems sunkesne reumatoidinio artrito forma ilgesnį laiką gali būti didesnė už vidutinę riziką susirgti limfoma (vėžys, pažeidžiantis limfinę sistemą) ir leukemija (vėžio rūšys, pažeidžiančios kraujo ląsteles ir

kaulų čiulpus). Jeigu Jūsų vaikas gydomas Hulio, gali padidėti rizika susirgti limfoma, leukemija ar kitu vėžiu. Retais atvejais kai kuriems adalimumabą vartojantiems pacientams pasireiškė specifinis ir sunkus limfomos tipas. Kai kurie iš šių pacientų taip pat buvo gydomi azatioprinu ar merkaptopurinu. Pasakykite vaiko gydytojui, jei kartu su Hulio Jūsų vaikas vartoja azatiopriną ar merkaptopuriną.

- Be to, buvo stebimi nemelanominio odos vėžio atvejai pacientams, vartojusiems adalimumabą. Jei gydymo metu ar po gydymo atsirastų naujų odos pažeidimų arba jei esami pažeidimai pasikeistų, pasakykite vaiko 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 vaiko gydytojo, ar gydymas TNF α blokuojančiais vaistais Jūsų vaikui tinka.

Autoimuninės ligos

- Retais atvejais gydymas adalimumabu gali sukelti į vilkligę panašų sindromą. Susisiekite su savo gydytoju, jei pasireikštų nepraeinantis nepaaiškinamas bėrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas ar nuovargis.

Kiti vaistai ir Hulio

Jeigu Jūsų vaikas vartoja ar neseniai vartojo kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite vaiko gydytojui arba vaistininkui.

Jūsų vaikui Hulio negalima vartoti su vaistais, kuriuose yra veikliosios medžiagos anakinros ar abatacepto. Hulio ir anakinros ar abatacepto derinys nerekomenduojamas remiantis galima padidėjusia infekcijų rizika, tarp jų ir sunkių infekcijų, taip pat dėl kitų galimų farmakologinių sąveikų. Jei kiltų klausimų, kreipkitės į savo vaiko gydytoją.

Hulio galima vartoti kartu su metotreksatu ar tam tikrais ligą modifikuojančiais antireumatiniais preparatais (sulfasalazinu, hidroksichlorokvinu, leflunomidu ir injekciniais aukso preparatais), kortikosteroidiniais vaistais ar skausmą malšinančiais vaistiniais preparatais, įskaitant nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- Jūsų dukra mažiausiai 5 mėnesius po paskutiniosios Hulio dozės turi vartoti adekvačias kontraceptines priemones nėštumui išvengti.
- Jeigu Jūsų dukra pastojo, manote, kad ji galbūt yra nėščia arba planuoja susilaukti kūdikio, pasitarkite su jos gydytoju dėl šio vaisto vartojimo.
- Nėštumo metu Hulio 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.
- Hulio galima vartoti žindymo laikotarpiu.
- Jeigu Jūsų dukra vartojo Hulio 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 Hulio. Daugiau informacijos apie vakcinas žr. skyriuje „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Hulio gali nežymiai paveikti Jūsų vaiko gebėjimą vairuoti, važiuoti dviračiu ar valdyti mechanizmus. Jausmas, kad sukasi kambarys, ir regos sutrikimai gali atsirasti pavartojus Hulio.

Hulio sudėtyje yra natrio, sorbitolio ir polisorbato 80

Kiekviename Hulio flakone yra 38,2 mg sorbitolio. Sorbitolis yra fruktozės šaltinis. Jeigu gydytojas yra sakęs, kad Jūsų vaikas netoleruoja kokių nors angliavandenių, ar Jūsų vaikui nustatytas retas genetinis sutrikimas įgimtas fruktozės netoleravimas (IFN), kurio atveju organizmas negali suskaidyti fruktozės, prieš duodami šio vaisto Jūsų vaikui, pasakykite gydytojui.

Šio vaisto flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Kiekviename šio vaistinio preparato 40 mg flakone yra 0,8 mg polisorbato 80, tai atitinka 1,0 mg/ml. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti Hulio

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė vaiko gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate dėl nurodymų ar turite klausimų, kreipkitės į savo vaiko gydytoją arba vaistininką. Jei Jūsų vaikui reikia kitokios dozės, gydytojas gali skirti kitokio stiprumo Hulio.

Vaikai ir paaugliai, sergantys jaunatviniu idiopatinio poliartritu

2–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys nuo 10 kg iki mažiau nei 30 kg:
rekomenduojama Hulio dozė yra 20 mg kas antrą savaitę.

2–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys 30 kg ar daugiau:
rekomenduojama Hulio dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.

Vaikai ir paaugliai, sergantys su entezitu susijusiu artritu

6–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys nuo 15 kg iki mažiau nei 30 kg:
rekomenduojama Hulio dozė yra 20 mg kas antrą savaitę.

6–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys 30 kg ar daugiau:
rekomenduojama Hulio dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.

Vaikai ir paaugliai, sergantys Krono liga

6–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys mažiau nei 40 kg:
įprasta pradinė dozė yra 40 mg, po dviejų savaitių skiriant 20 mg. Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, Jūsų vaiko gydytojas gali paskirti pradinę dozę 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą), po dviejų savaitių sumažinant iki 40 mg.

Vėliau įprastinė dozė yra po 20 mg kas antrą savaitę. Jei ši dozė neveikia pakankamai gerai, Jūsų vaiko gydytojas gali padidinti dozės skyrimo dažnį po 20 mg kiekvieną savaitę.

6–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys 40 kg ir daugiau:
Įprasta pradinė dozė yra 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą), po dviejų savaitių sumažinant iki 40 mg. Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, Jūsų vaiko gydytojas gali paskirti pradinę dozę 160 mg (keturios 40 mg injekcijos per vieną parą arba dvi 40 mg injekcijos per parą dvi paras iš eilės), po dviejų savaitių sumažinant iki 80 mg (dviejų 40 mg injekcijų per parą).

Vėliau įprastinė dozė yra po 40 mg kas antrą savaitę. Jei ši dozė neveikia pakankamai gerai, Jūsų vaiko gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kiekvieną savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Vaikai ar paaugliai, sergantys plokšteline psoriaze

4–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys nuo 15 kg iki mažiau nei 30 kg:

rekomenduojama pradinė Hulio dozė yra 20 mg, po savaitės skiriant 20 mg. Vėliau įprastinė dozė yra po 20 mg kas antrą savaitę.

4–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys 30 kg ir daugiau:

rekomenduojama pradinė Hulio dozė yra 40 mg, po savaitės skiriant 40 mg. Vėliau įprastinė dozė yra po 40 mg kas antrą savaitę.

Paaugliai, sergantys supūliavusiu hidradenitu (12–17 metų amžiaus, sveriantys 30 kg ir daugiau)

Rekomenduojama pradinė Hulio 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. Jei ši dozė neveikia pakankamai gerai, Jūsų vaiko gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Gydymo Hulio metu Jūsų vaikui rekomenduojama kasdien ant pažeistų vietų vartoti antiseptinį pavilgą.

Opiniu kolitu sergantys vaikai ir paaugliai

Vaikai ir paaugliai nuo 6 metų, sveriantys mažiau nei 40 kg

Įprasta pradinė Hulio dozė yra 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą), po dviejų savaitių skiriama 40 mg (viena 40 mg injekcija). Vėliau įprasta dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.

Pacientai, kuriems sueina 18 metų, kai jie vartoja 40 mg kas antrą savaitę, turėtų tęsti jiems skirtos dozės vartojimą.

Vaikai ir paaugliai nuo 6 metų, sveriantys 40 kg ir daugiau

Įprasta pradinė Hulio dozė yra 160 mg (keturios 40 mg injekcijos per vieną parą arba dvi 40 mg injekcijos per parą dvi paras iš eilės), po dviejų savaitių skiriama 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą). Vėliau įprasta dozė yra 80 mg kas antrą savaitę.

Pacientai, kuriems sueina 18 metų, kai jie vartoja 80 mg kas antrą savaitę, turėtų tęsti jiems skirtos dozės vartojimą. Vaikai ir paaugliai, sergantys lėtiniu neinfekciniu uveitu

2–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys mažiau nei 30 kg:

įprastinė Hulio dozė yra 20 mg kas antrą savaitę kartu su metotreksatu.

Jūsų vaiko gydytojas taip pat gali skirti 40 mg pradinę dozę, kuri gali būti vartojama likus savaitei iki įprastinės rekomenduojamos dozės vartojimo pradžios.

2–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys 30 kg ir daugiau:

įprastinė Hulio dozė yra 40 mg kas antrą savaitę kartu su metotreksatu.

Jūsų vaiko gydytojas taip pat gali skirti 80 mg pradinę dozę, kuri gali būti vartojama likus savaitei iki įprastinės dozės vartojimo pradžios.

Pacientai, kuriems paskirta visa 40 mg Hulio dozė, iš vaistininke taip pat gali įsigyti 40 mg užpildytų švirkštiklių ir 40 mg užpildytų švirkštų.

Vartojimo metodas ir būdas

Hulio vartojamas leidžiant po oda (poodinė injekcija).

Išsamūs nurodymai, kaip leisti Hulio, pateikiami skyriuje „Vartojimo instrukcija“.

Ką daryti pavartojus per didelę Hulio dozę?

Jei atsitiktinai Hulio savo vaikui leidote dažniau, nei reikia, kreipkitės į vaiko gydytoją ar vaistininką ir paaiškinkite, kad Jūsų vaikui buvo suleista daugiau, nei reikėjo. Visada su savimi pasiimkite vaisto arba jo išorinę dėžutę, net jei ji tuščia.

Pamiršus pavartoti Hulio

Jei pamiršote savo vaikui suleisti vaistą, kitą Hulio dozę leiskite iš karto prisiminti. Kitą dozę savo vaikui leiskite tą dieną, kuri nustatyta pagal pradinį dozavimo režimą, neatsižvelgdami į tai, kad buvote pamiršę dozę.

Vaikui nustojus vartoti Hulio

Jeigu nusprendėte nutraukti Hulio vartojimą, aptarkite tai su savo vaiko gydytoju. Nutraukus gydymą gali vėl pasireikšti Jūsų vaiko simptomai.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į vaiko gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Dauguma šių reiškinių yra nesunkūs ar vidutinio sunkumo. Tačiau kai kurie jų gali būti sunkūs ir juos reikia skubiai gydyti.

Šalutinis poveikis gali atsirasti praėjus 4 mėnesiams ar ilgiau po paskutiniosios Hulio injekcijos.

Nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos, jei pastebėjote bet tokius vaiko alerginės reakcijos ar širdies nepakankamumo požymius:

- sunkų išbėrimą, dilgėlinę;
- patinusį veidą, plaštakas ar pėdas;
- pasunkėjusį kvėpavimą ar rijimą;
- dusulį, pasireiškiantį fizinio aktyvumo metu arba gulantis, arba tinstant pėdoms;
- išblyškimą, galvos svaigimą, užsitęsusį karščiavimą, labai lengvai atsirandančias mėlynės ar kraujavimą.

Kuo greičiau pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote šių reiškinių:

- infekcijos požymių ir simptomų, pvz., karščiavimą, negalavimą, žaizdas, dantų problemas, deginimą šlapinantis, silpnumo ar nuovargio pojūtį arba kosulį;
- nervinių sutrikimų simptomų, pvz., dilgčiojimą, tirpimą, vaizdo dvejinimąsi arba rankos ar kojų silpnumą;
- odos vėžio požymių, pvz., guzelį ar atvirą žaizdą, kuri neužgyja;
- požymių ir simptomų, leidžiančių manyti apie kraujo ligas: užsitęsusį karščiavimą, mėlynų atsiradimą, kraujavimą, blyškumą.

Aukščiau išvardyti požymiai ir simptomai gali rodyti žemiau išvardytus šalutinio poveikio reiškinius, pastebėtus vartojant adalimumabą.

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- injekcijos vietos reakcijos (įskaitant skausmą, tinimą, paraudimą ar niežulį);
- kvėpavimo takų infekcijos (įskaitant peršalimą, slogą, sinusų infekciją, gerklės infekciją, pneumoniją);
- nenormalūs kraujo tyrimų rezultatai;
- galvos skausmas;
- pilvo skausmas;

- pykinimas ir vėmimas;
- išbėrimas;
- kaulų ir raumenų skausmas.

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- sunkios infekcijos (įskaitant kraujo užkrėtimą ir gripą);
- žarnyno infekcijos (įskaitant gastroenteritą);
- odos infekcijos (įskaitant celiulitą ir juostinę pūslelinę);
- ausų infekcijos;
- burnos infekcijos (įskaitant dantų infekcijas ir pūslelinę);
- lytinių takų infekcijos;
- šlapimo takų infekcijos;
- grybelinės infekcijos;
- sąnarių infekcijos;
- gerybiniai augliai;
- odos vėžys;
- lengvos 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 / akių voko uždegimas ar tinimas;
- *vertigo* (galvos svaigimo ar sukimosi pojūtis);
- greito širdies plakimo jautimas;
- aukštas kraujo spaudimas;
- odos paraudimas;
- hematomos (kraujo susikaupimas ne kraujagyslėje);
- kosulys;
- astma;
- dusulys;
- kraujavimas iš virškinimo trakto;
- nevirškinimas, pilvo pūtimas, rėmuo;
- rūgštingumas / gastroezofaginis refliuksas;
- sausumo sindromas (įskaitant akių ir burnos sausumą);
- kraujosruvos;
- niežintis išbėrimas;
- niežulys, odos uždegimas (įskaitant egzemą);
- kojų ir rankų nagų lūžinėjimas;
- padidėjęs prakaitavimas;
- plaukų slinkimas;
- psoriazė ar psoriazės paūmėjimas (raudona, sluoksniuota oda);
- raumenų spazmai;
- kraujas šlapime;
- inkstų problemos;
- krūtinės skausmas;
- edema (patinimas);
- karščiavimas;
- trombocitų kiekio sumažėjimas, dėl ko padidėja kraujavimo ir mėlynių rizika;
- lėtas žaizdų gijimas.

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- 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);
- melanoma;
- limfoma (limfinės sistemos vėžys);
- imuninės sistemos sutrikimai, kurie gali pažeisti plaučius, odą ir limfmazgius (dažniausiai pasireiškiantys kaip būklė, vadinama sarkoidoze);
- vaskulitas (kraujagyslių uždegimas);
- tremoras (drebulys);
- neuropatija (nervų pažeidimas);
- insultas;
- klausos netekimas, zvimbimas ausyse;
- nereguliarus širdies ritmas;
- plaučių ligos, dėl kurių gali būti sunku kvėpuoti (įskaitant uždegimą);
- plaučių embolija (plaučių arterijos užsikimšimas);
- per daug skysčio aplink plaučius;
- kasos uždegimas;
- sunkumas ryjant;
- tulžies pūslės uždegimas, tulžies akmenligė;
- kepenų suriebėjimas (riebalų susidarymas kepenų ląstelėse);
- naktinis prakaitavimas;
- randėjimas;
- nenormalus raumenų silpnumas;
- sisteminė raudonoji vilkligė (įskaitant odos, širdies, plaučių, sąnarių ir kitų organų sistemų uždegimą);
- miego sutrikimai;
- impotencija;
- uždegimai.

Reti (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1000 žmonių):

- 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);
- miokardo infarktas (širdies darbo sustojimas);
- plaučių fibrozė (plaučių audinio surandėjimas);
- žarnyno perforacija (skylė / plyšimas žarnoje);
- hepatitas (kepenų uždegimas);
- hepatito B pakartotinis suaktyvėjimas;
- autoimuninis hepatitas (savo organizmo imuninės sistemos sukeltas kepenų uždegimas);
- odos vaskulitas (odos kraujagyslių uždegimas);
- Stiveno-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas;
- veido edema (veido patinimas), susijęs su alergine reakcija;
- uždegiminis odos bėrimas;
- į vilkligę panašus sindromas;
- angioneurozinė edema (lokalus odos patinimas);
- lichenoidinė odos reakcija (rausvai violetinis, niežtintis odos bėrimas).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- hepatospleninė T-ląstelių limfoma (retas kraujo vėžys);
- 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;
- pablogėjęs odos išbėrimas su raumenų silpnumu;

- padidėjęs kūno svoris (daugumos pacientų svorio padidėjimas buvo mažas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, vaiko 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 Hulio

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir 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.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

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

Hulio sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra adalimumabas.
- Pagalbinės medžiagos yra mononatrio glutamatas, sorbitolis, metioninas, polisorbato 80, vandenilio chlorido rūgštis ir injekcinis vanduo (žr. 2 skyrių „Hulio sudėtyje yra natrio, sorbitolio ir polisorbato 80“).

Hulio išvaizda ir kiekis pakuotėje

Hulio 40 mg injekcinis tirpalas (injekcija) flakonuose tiekiamas kaip sterilus 40 mg adalimumabo, ištirpinto 0,8 ml tirpalas. Tirpalas yra skaidrus ar šiek tiek opalinis, bespalvis arba blyškus rusvai geltonas tirpalas.

Hulio flakonas yra stiklinis flakonas su guminiu kamščiu. Hulio yra tiekiamas pakuotėmis, kuriose yra 1 arba 2 dėžutės. Kiekvienoje dėžutėje yra 1 flakonas, 1 sterilus injekcinis švirkštas, 1 sterili adata, 1 sterilus flakono adapteris ir 2 alkoholiu suvilgyti tamponai.

Hulio taip pat gali būti tiekiamas užpildytame švirkšte arba užpildytame švirkštiklyje.

Registruotojas

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN
Airija D13 R20R

Gamintojas

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Airija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
I.K.E
Τηλ.: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tél/Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Nederland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Vartojimo instrukcija

Atidžiai perskaitykite nurodymus ir nuosekliai jų laikykitės. Jūsų vaiko gydytojas, slaugytoja ar kitas sveikatos priežiūros specialistas parodys, kaip paruošti injekciją ir sušvirkšti ją savo vaikui. Jie taip pat Jums pasakys paskirtą kiekį (tūrį).

Nesistenkite švirkšti vaisto vaikui, kol nesate tikri, kad supratote, kaip tai padaryti. Tik gerai išmokę, vaisto galite švirkšti patys arba jį gali švirkšti kitas, tai gebantis asmuo, pvz., šeimos narys arba prižiūrintis asmuo.

Kiekviename flakone yra viena 40 mg adalimumabo dozė.

Negalima įmaišyti jokio kito vaisto į tą patį švirkštą ar flakoną, kuriame yra Hulio tirpalas.

Kad prisimintumėte, kurią (-ias) dieną (-as) Hulio turėtų būti švirkščiamas, gali būti naudinga tai pasižymėti kalendoriuje arba dienoraštyje.

Prieš pradėdami

Įsitikinkite, kad žinote paskirtą dozę. Jei to nežinote, SUSTOKITE ir susisiekite su vaiko gydytoju.

Būdami ramioje vietoje, ant gerai apšviesto, švaraus ir plokščio darbo paviršiaus sudėkite visus reikmenis, kurių reikės injekcijai atlikti.

Jums reikės:

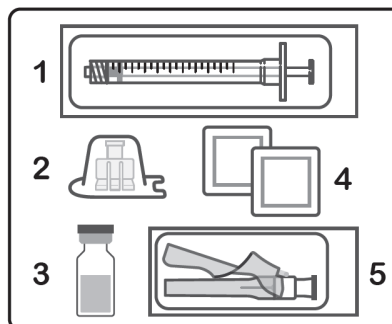
- 1 flakono Hulio, skirto vartoti vaikams;
- 1 talpyklos, skirtos aštrioms atliekoms (nėra Hulio pakuotėje);
- 1 marlės tampono arba vatos rutuliuko (nėra Hulio pakuotėje).

Jei neturite visų reikmenų, kreipkitės į savo slaugytoją arba vaistininką.

Hulio injekcijos paruošimas

Kiekvienoje Hulio vieno flakono dėžutėje yra:

- 1 švirkštas (1);
- 1 flakono adapteris (2);
- 1 Hulio tirpalo flakonas (3);
- 2 alkoholiu suvilgyti tamponai (4);
- 1 adata (5).



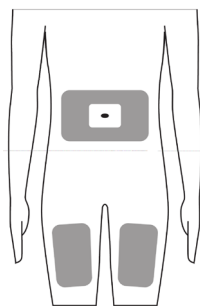
Iki vartojimo Hulio pakuotes reikia laikyti šaldytuve (2–8 °C temperatūroje).

- Išimkite vieno flakono dėžutę iš šaldytuvo bent 30 minučių prieš ketindami ją naudoti, kad turinys pasiektų kambario temperatūrą. Jei Hulio pakuotėje yra antra dėžutė, skirta kitai injekcijai, nedelsiant padėkite ją į šaldytuvą.
 - Flakonui sušildyti NENAUDOKITE kitų šilumos šaltinių, tokių kaip mikrobangų krosnelė ar karštas vanduo.
 - Flakonui sušilus iki kambario temperatūros NEDĖKITE jo atgal į šaldytuvą.
- Pažiūrėkite į tinkamumo laiką, kuris nurodytas ant flakono.
 - NENAUDOKITE flakono, jei jo tinkamumo laikas jau pasibaigęs.
- Patikrinkite, ar tirpalas flakone yra skaidrus, bespalvis ir jame nėra dalelių.
 - NENAUDOKITE flakono, jei tirpalas yra drumstas, pakeitęs spalvą ar turi dalelių.

Injekcijos veiksmas

Kiekvieną kartą, kai švirkščiate Hulio, atidžiai atlikite toliau nurodytus veiksmus.

1 žingsnis. Pasirinkite ir paruoškite injekcijos vietą



Pilvas ar šlaunys

Hulio skirtas injekcijai po oda. Jis turėtų būti švirkščiamas į šlaunį arba pilvą.

Kiekvieną kartą reikia keisti injekcijos vietą ir švirkšti bent 3 cm atstumu toliau nuo ankstesnės injekcijos vietos.

Jei švirkščiate į pilvą, pasirinkite vietą mažiausiai 5 cm atstumu nuo bambos.

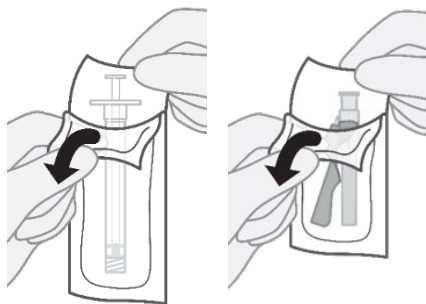
- NEŠVIRKŠKITE į odą, kuri yra paraudusi, suketėjusi, nubrozdinga ar jautri.
- NEŠVIRKŠKITE į randus ar strijas.
- Jei Jūsų vaikas serga psoriaze, NEŠVIRKŠKITE į iškilusias, sustorėjusias, paraudusias ar pleiskanojančias odos vietas ar pažeidimus.
- NEŠVIRKŠKITE per drabužius. Atraitokite visus drabužius, kurie gali trukdyti pasiekti injekcijos vietą.

2 žingsnis. Nusiplaukite rankas

Kruopščiai nusiplaukite rankas su muilu ir vandeniu.

Hulio dozės paruošimas injekcijai

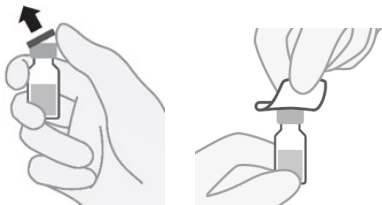
3 žingsnis. Iš dalies atidarykite švirkšto ir adatos pakuotę



Iš dalies atidarykite švirkšto pakuotės kraštą, kuris yra arčiausiai balto stūmoklio. Permatomą plastiką atplėškite tik tiek, kad pasirodytų baltas stūmoklis, bet NEIŠIMKITE švirkšto iš pakuotės.

Iš dalies atidarykite adatos pakuotės kraštą, kuris yra arčiausiai geltonos švirkšto jungties. Permatomą plastiką atplėškite tik tiek, kad pasirodytų geltona jungtis, bet NEIŠIMKITE adatos iš pakuotės.

4 žingsnis. Nuimkite flakono dangtelį ir nušluostykite buteliuko kamštį

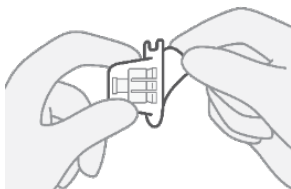


Nuimkite baltą plastikinį flakono dangtelį, kad pasimatytų kamštis.

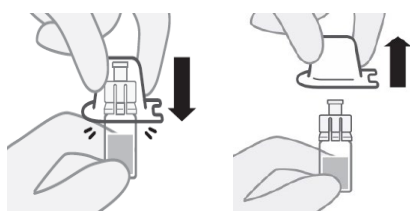
Vienu alkoholiu suvilgytu tamponu nuvalykite kamštį, tada padėkite flakoną ant lygaus paviršiaus.

- Nuvalius flakono kamštį alkoholiu suvilgytu tamponu, jo NEBELIESKITE.

5 žingsnis. Prijunkite flakono adapterį prie flakono



Pradarykite flakono adapterio pakuotę, bet NEIŠIMKITE adapterio iš pakuotės.

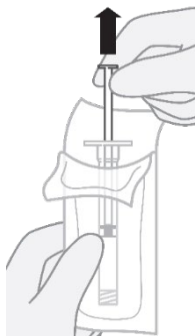


Laikydami flakono adapterį permatomoje pakuotėje, prijunkite jį prie flakono spausdami, kol adapteris spragtels į vietą.

Kai įsitikinate, kad adapteris yra prijungtas prie flakono, nuimkite pakuotę.

Atsargiai padėkite flakoną su adapteriu ant Jūsų lygaus darbo paviršiaus. Būkite atsargūs, kad neapvirstų.

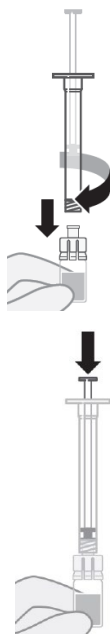
6 žingsnis. Traukite stūmoklį, kad dozė būtų + 0,1 ml



Laikykite švirkšto pakuotę ir LĖTAI traukite baltą stūmoklį iki žymos, kuri yra 0,1 ml virš reikiamos suleisti dozės (pvz., jei reikalinga 0,5 ml dozė, ištraukite stūmoklį iki 0,6 ml). NEIŠTRAUKITE balto stūmoklio visiškai iš švirkšto.

- Jei stūmoklį visiškai ištraukėte iš švirkšto, išmeskite švirkštą ir susisieki su asmeniu, kuris Jums tiekia Hulio, kad pakeistų švirkštą. NEBANDYKITE įkišti stūmoklio atgal.

7 žingsnis. Pritvirtinkite švirkštą prie flakono adapterio ir stumkite stūmoklį



Traukdami švirkštą iš pakuotės, laikykite už sugraduotos jo dalies.

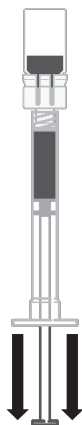
- NELAIKYKITE švirkšto už balto stūmoklio.

Įdėkite švirkšto galą į flakono adapterį ir pasukite švirkštą pagal laikrodžio rodyklę, kol jis tvirtai laikysis.

- NEPERVERŽKITE.

Sustumkite stūmoklį žemyn iki galo. Šis veiksmas yra svarbus tam, kad prisitrauktumėte reikiamą vaisto dozę.

8 žingsnis. Traukite stūmoklį, kad pritrauktumėte dozę + 0,1 ml



Laikydami stūmoklį nuspaudę, apverskite sujungtus švirkštą ir flakoną aukštyn.

LĖTAI traukite stūmoklį, kad į švirkštą pritrauktumėte Hudio tirpalo. Traukite stūmoklį iki žymos, kuri yra 0,1 ml virš reikalingos dozės (pvz., jei reikalinga 0,5 ml dozė, atitraukite baltą stūmoklį iki 0,6 ml).

Reikiamą dozę švirkšte Jūs nusistatysite vėliau.



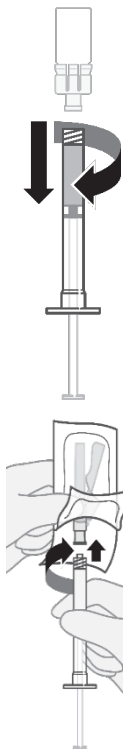
Jei švirkšte matote oro burbuliukus, stumkite stūmoklį atgal iki galo, kad tirpalas vėl būtų buteliuke.

Pakartokite šį veiksmą, kad LĖTAI traukdami stūmoklį į švirkštą vėl pritrauktumėte tirpalo.

Jei tirpale vėl matote oro burbuliukus, šį veiksmą galite pakartoti iki 3 kartų.

- NELAIKYKITE švirkšto už stūmoklio.
- NEPURTYKITE švirkšto.
- Jei stūmoklį visiškai ištraukėte iš švirkšto, išmeskite švirkštą ir susisieki su asmeniu, kuris Jums tiekia Hudio, kad pakeistų švirkštą. NEBANDYKITE įkišti stūmoklio atgal.

9 žingsnis. Atjunkite švirkštą nuo flakono adapterio ir prijunkite adatą



Nuimkite flakono adapterį atsukdami jį nuo švirkšto.

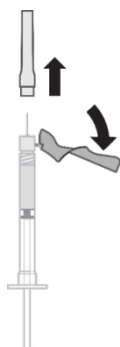
- NELIESKITE švirkšto galiuko.
- NELAIKYKITE švirkšto už balto stūmoklio.

Įkišdami švirkšto galiuką į geltoną švirkšto jungtį ant adatos, pritvirtinkite adatą prie švirkšto. Sukite švirkštą, kol adata tvirtai prisitvirtins.

- Švirkštą tvirtai pritvirtinę prie adatos, nuimkite permatomą adatos pakuotę.

Dozės paruošimas

10 žingsnis. Nuimkite rausvą adatos dangtelį ir kitą adatos dangtelį



Paimkite švirkštą, adatą nukreipdami į viršų. Nuimkite rožinį adatos dangtelį, tada nuimkite adatos dangtelį, traukdami jį tiesiai į viršų. Adatos dangtelio NESUKITE.

- NELIESKITE adatos.
- NEBANDYKITE uždėti adatos dangtelio atgal ant adatos.

11 žingsnis. Patikrinkite ir nustatykite paskirtą dozę

Laikykite švirkštą akių lygyje, adatą nukreipę į viršų, kad aiškiai matytumėte tirpalo kiekį.

Patikrinkite dar kartą gydytojo recepte paskirto vaisto kiekį.

Švelniai paspauskite stūmoklį iki tokio lygio, kiek reikia pagal paskirtą vaisto dozę. Spaudžiant stūmoklį tirpalo perteklius gali išbėgti iš adatos. Būkite atsargūs, kad tirpalo nepatektų į akis.

Atsargiai padėkite švirkštą ant švaraus, lygaus darbo paviršiaus.

- NEVALYKITE adatos ar švirkšto.

Hulio injekcija

12 žingsnis. Paruoškite injekcijos vietą

Nuvalykite odą pasirinktoje injekcijos vietoje nauju alkoholiu suvilgytu tamponu.

- Palaukite, kol oda išsausės savaime, nepūskite norėdami išdžiovinti.
- Daugiau **NELIESKITE** šios vietos iki injekcijos.

13 žingsnis. Suspauskite injekcijos vietą

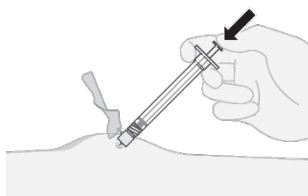


Lengvai suspauskite nuvalytą odos vietą ir tvirtai laikykite.



45° kampu į injekcijos vietą greitu staigiu judesiu įdurkite visą adatą į odą.

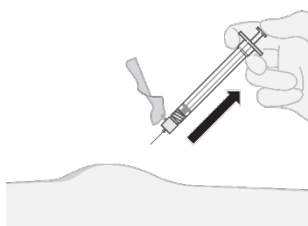
14 žingsnis. Stumdami stūmoklį švirkškite tirpalą



Atleiskite suspaustą odą.

Stumkite baltą stūmoklį, kol sušvirkšite Hulio tirpalą ir švirkštas bus tuščias.

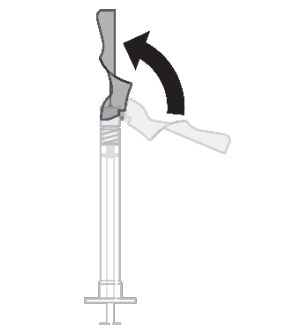
15 žingsnis. Užbaikite injekciją, ištraukite švirkštą, uždėkite adatos dangtelį



Kai švirkštas tuščias, ištraukite švirkštą ir adatą iš odos.

Jei po injekcijos jos vietoje atsiranda silpnas kraujavimas, toje vietoje kelias sekundes lengvai paspaudę palaikykite marlės arba vatos rutuliuką.

- Injekcijos vietos **NETRINKITE**.



Švelniai pakelkite rausvą adatos dangtelį link adatos ir atstatykite į pradinę padėtį. Padėkite švirkštą su uždengta adata ant darbo paviršiaus.

- **NEDĖKITE** nuimto dangtelio atgal ant adatos.

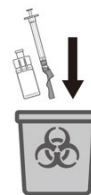
Priemonių išmetimas

16 žingsnis. Išmeskite švirkštą ir adatą

Kiekvienas flakonas, švirkštas, flakono adapteris ir adata skirti naudoti tik vieną kartą. Jų NIEKADA negalima panaudoti pakartotinai.

Panaudoję įdėkite švirkštą, adatą, flakoną ir flakono adapterį į aštrių daiktų talpyklą.

- Aštrių atliekų talpyklos NEIŠMESKITE į buitiniams atliekoms skirtą konteinerį.
- Panaudotų aštrių daiktų talpyklos NEPERDIRBKITE.
- Visuomet aštrių daiktų talpyklą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Visas kitas panaudotas priemones ir tuščias pakuotes išmeskite į buitiniams atliekoms skirtą konteinerį.



Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Hulio 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte adalimumabas (*adalimumabum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Gydytojas Jums įteiks paciento priminimo kortelę, kurioje yra svarbios informacijos apie saugumo priemones. Apie tai reikia žinoti prieš pradėdant gydytis Hulio ir gydantis šiuo vaistu. Gydomo metu ir 4 mėnesius po paskutinės Hulio injekcijos turėkite šią paciento priminimo kortelę su savimi.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas buvo skirtas tik Jums. 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 Hulio ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Hulio
3. Kaip vartoti Hulio
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Hulio
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Vartojimo instrukcija

1. Kas yra Hulio ir kam jis vartojamas

Hulio veiklioji medžiaga yra adalimumabas – vaistas, kuris veikia Jūsų organizmo imuninę (gynybinę) sistemą.

Hulio skirtas toliau išvardytoms uždegiminėms ligoms gydyti:

- Reumatoidinį artritą
- Jaunatvinį idiopatinį poliartritą
- Su entezitu susijusį artritą
- Ankilozuojantį spondilitą
- Ašinį spondiloartritą be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių
- Psoriazinį artritą
- Psoriazė
- Supūliavusį hidradenitą
- Krono ligą
- Opinį kolitą
- Neinfekcinį uveitą suaugusiems ir vaikams

Hulio veiklioji medžiaga yra adalimumabas, monokloninis antikūnas. Monokloniniai antikūnai – tai baltymai, kurie organizme rišasi su specifinėmis medžiagomis.

Adalimumabo taikiny – kitas baltymas, vadinamas naviko nekrozės faktoriumi (TNF α), dalyvaujantis imuninės (apsaugos) sistemos veikloje, ir jo padaugėja, kai sergama anksčiau išvardytomis uždegiminėmis ligomis. Prisijungdamas prie TNF α Hulio mažina uždegiminį šių ligų procesą.

Reumatoidinis artritas

Reumatoidinis artritas – tai uždegiminė sąnarių liga.

Hulio vartojamas suaugusiųjų reumatoidiniam artritui gydyti. Jeigu Jums yra vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus reumatoidinis artritas, pirmiausia gali paskirti kitą, ligą modifikuojantį vaistą, pvz., metotreksatą. Jeigu šių vaistų poveikis yra nepakankamas, reumatoidiniam artritui gydyti paskirs Hulio.

Hulio taip pat gali būti vartojamas gydant sunkios formos, aktyvų ir progresuojantį reumatoidinį artritą, kuris iki tol nebuvo gydomas metotreksatu.

Hulio taip pat gali lėtinti ligos sukeltą sąnarių kremzlės ir kaulo struktūrinį pakenkimą ir gerina fizinę funkciją.

Paprastai Hulio yra vartojamas su metotreksatu. Jeigu gydytojas nuspręs, kad metotreksato nereikia, Hulio galima vartoti vieną.

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas ir su entezitu susijęs artritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas ir su entezitu susijęs artritas yra uždegiminės sąnarių ligos, kurios paprastai pirmą kartą pasireiškia vaikystėje.

Hulio vartojamas vaikų ir paauglių nuo 2 metų iki 17 metų jaunatvinio idiopatinio poliartrito gydymui bei vaikų ir paauglių nuo 6 metų iki 17 metų amžiaus su entezitu susijusio artrito gydymui. Jums pirmiausiai galėjo būti skiriama kitų ligos eigą keičiančių vaistų, tokių kaip metotreksatas. Jei šie vaistai neveikia, Jūsų jaunatvinio idiopatinio artrito ar su entezitu susijusio artrito gydymui Jums bus paskirta Hulio.

Ankilozuojantis spondilitas ir ašinis spondiloartritas be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių

Ankilozuojantis spondilitas ir ašinis spondiloartritas be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių – tai stuburo uždegiminė liga.

Hulio vartojamas suaugusiųjų ankilozuojančio spondilito ir ašinio spondiloartrito be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių gydymui. Jeigu sergate ankilozuojančiu spondilitu ar ašiniu spondiloartritu be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių, Jums pirmiausia paskirs kitų vaistų. Jei jie neveiks tinkamai, ligos požymiams ir simptomams sumažinti Jums paskirs Hulio.

Psoriazinis artritas

Psoriazinis artritas yra su psoriaze susijusi sąnarių uždegiminė liga.

Hulio vartojamas suaugusiųjų psoriazinio artrito gydymui. Hulio taip pat gali lėtinti ligos sukeltą sąnario kremzlės ir kaulo pažeidimo progresavimą ir gerina fizinę funkciją.

Plokštelinė psoriazė suaugusiems ir vaikams

Plokštelinė psoriazė yra uždegiminė odos liga, kurios metu ant odos atsiranda raudoni sluoksniuoti su plutele ir padengti sidabriniais žvynais plotai. Plokštelinė psoriazė gali paveikti ir nagus, dėl to jie ima trupėti, sustorėja ir atstoja nuo nago guolio, o tai gali būti skausminga. Manoma, kad psoriazė sukelia imuninės sistemos sutrikimas, dėl kurio padidėja odos ląstelių gamyba.

Hulio vartojamas suaugusiųjų vidutinio sunkumo ir sunkiai plokštelinei psoriazei gydyti. Hulio taip pat skiriamas gydyti sunkią plokštelinę psoriazė vaikams ir paaugliams nuo 4 iki 17 metų amžiaus, kuriems ant odos vartojami vaistai ar gydymas UV šviesa buvo neveiksmingi ar kuriems šie gydymo metodai netinka.

Supūliavęs hidradenitas suaugusiesiems ir paaugliams

Supūliavęs hidradenitas (*Hidradenitis suppurativa*) yra lėtinė ir dažnai skausminga uždegiminė odos liga. Jos simptomai apima skausmingus mazgelius (gumbus) ir abscesus (votis), iš kurių gali išsiskirti pūliai. Dažniausiai paveikiamos tam tikros odos vietos, pvz., oda po krūtimis, pažastys, vidinė šlaunų pusė, kirkšnys ir sėdmenys. Pažeistose vietose gali likti randų.

Hulio vartojamas suaugusiųjų pacientų ir 12 metų amžiaus arba vyresnių paauglių supūliavusiam hidradenitui gydyti. Hulio gali sumažinti esančių mazgelių ir abscesų skaičių, taip pat skausmą, kuris dažnai susijęs su liga. Jums pirmiausia gali paskirti kitų vaistų. Jei šie vaistai neveiksmingi, Jums paskirs Hulio.

Krono liga suaugusiesiems ir vaikams

Krono liga – tai uždegiminė žarnyno liga.

Hulio vartojamas suaugusiųjų ir vaikų nuo 6 metų iki 17 metų amžiaus Krono ligos gydymui. Jeigu sergate Krono liga, pirmiausia Jus gydys kitais vaistais. Jei tie vaistai nesukels pakankamo atsako, Krono ligos požymiams ir simptomams palengvinti Jums paskirs Hulio.

Opinis kolitas suaugusiesiems ir vaikams

Opinis kolitas yra uždegiminė žarnų liga.

Hulio vartojamas suaugusiųjų ir vaikų nuo 6 iki 17 metų opinio kolito gydymui. Jeigu sergate opiniu kolitu, Jums pirmiausia bus skiriami kiti vaistai. Jei jie neveiks tinkamai, Jums bus skiriamas Hulio tam, kad sumažintų Jūsų ligos požymius ir simptomus.

Neinfekcinis uveitas suaugusiems ir vaikams

Neinfekcinis uveitas yra uždegiminė liga, paveikianti tam tikras akies dalis. Šis uždegimas gali sukelti regėjimo pablogėjimą ir (arba) drumsčių akyje (juodų taškelį ar plonų judančių regėjimo lauke linijų) atsiradimą. Hulio veikia mažindamas šį uždegimą.

Hulio skiriamas:

- suaugusiems pacientams, sergantiems neinfekciniu uveitu su uždegimu, paveikiančiu užpakalinę akies dalį, gydyti
- 2–17 metų vaikams ir paaugliams, sergantiems lėtiniu neinfekciniu uveitu su uždegimu, paveikiančiu priekinę akies dalį, gydyti.

2. Kas žinotina prieš vartojant Hulio

Hulio vartoti negalima

- Jeigu yra alergija adalimumabui ar bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- Jeigu Jums yra sunki infekcija, įskaitant ir tuberkuliozę (žr. „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“). Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu yra infekcijos simptomų, pvz., 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 Hulio.

Alerginė reakcija

Jeigu yra alerginių reakcijų, pvz., spaudimas krūtinėje, švokštimas, svaigimas, tinimas ar bėrimas – daugiau Hulio nešvirkškite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes retais atvejais šios reakcijos gali būti pavojingos gyvybei.

Infekcijos

- Jeigu yra infekcija, įskaitant ilgalaikę infekciją ar infekciją kurioje nors vienoje kūno vietoje (pvz., kojos opa) – prieš pradėdami vartoti Hulio, pasitarkite su gydytoju. Jeigu kuo nors abejojate, kreipkitės į gydytoją.
- Vartodami Hulio, galite daug greičiau įgyti infekciją. Ši rizika gali padidėti, jeigu Jūsų plaučių funkcija yra sutrikusi. Tai gali būti sunkios infekcijos, tokios kaip tuberkuliozė, virusinės, grybelinės, parazitinės ir bakterinės kilmės infekcijos, kitos oportunistinės infekcijos ir sepsis (kraujo užkrėtimas). Retais atvejais šios infekcijos gali būti pavojingos gyvybei. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu atsirado tokių simptomų, kaip karščiavimas, žaizdos, nuovargis ar dantų problemos. Gydytojas gali rekomenduoti laikinai sustabdyti Hulio vartojimą.

Tuberkuliozė (TB)

- Kadangi yra gauta pranešimų apie tuberkuliozės atvejus pacientams, kurie gydėsi adalimumabu, todėl gydytojas, prieš paskirdamas Hulio, Jus ištirs dėl tuberkuliozės požymių ir simptomų. Tai apims išsamų medicininį įvertinimą, taip pat ir Jūsų medicininę anamnezę, įskaitant patikros tyrimų (pvz., rentgenologinio krūtinės ląstos ištyrimo ir tuberkulino testo paskyrimą). Apie šių tyrimų atlikimą ir rezultatus reikia pažymėti paciento priminimo kortelėje. Labai svarbu pasakyti gydytojui, jeigu sirgote tuberkulioze ar artimai bendravote su sergančiuoju tuberkulioze. Gydymo metu gali atsirasti tuberkuliozė, net jei Jūs gavote prevencinį gydymą dėl tuberkuliozės. Jeigu tuberkuliozės simptomų (nuolatinis kosulys, mažėjantis kūno svoris, apatija, nedidelis karščiavimas) ar bet kokios kitos infekcijos simptomų atsiranda gydantis arba po gydymo, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Kelionės / pasikartojanti infekcija

- Pasitarkite su gydytoju, jei gyvenate ar keliaujate į regionus, kur grybelinės infekcijos, tokios kaip histoplazmozė, kokcidioidomikozė ar blastomikozė yra dažnos.
- Pasakykite gydytojui, jeigu buvo pasikartojanti infekcija ar būklės, didinančios infekcijų riziką.

Hepatito B virusas

- Pasakykite gydytojui, jei esate hepatito B viruso (HBV) nešiotojas, jei sergate aktyvia HBV forma ar jeigu manote, kad Jums yra rizika užsikrėsti HBV. Gydytojas patikrins Jus dėl HBV. Adalimumabo vartojimas gali iššaukti HBV pakartotinį suaktyvėjimą asmenims, kurie yra šio viruso nešiotojai. Kai kuriais retai pasitaikančiais atvejais, ypač tuomet, kai vartojate kitus vaistus, slopinančius imuninę sistemą, HBV pakartotinis suaktyvėjimas gali būti pavojingas gyvybei.

Vyresni kaip 65 metų pacientai

- Jeigu esate vyresnis nei 65 metų amžiaus, vartodamas Hulio, galite būti imlesnis infekcijoms. Kol esate gydomas Hulio, Jūs ir Jūsų gydytojas turėtumėte atkreipti ypatingą dėmesį į infekcijos požymius. Jeigu Jums atsirado infekcijų simptomų, tokių kaip karščiavimas, žaizdos, nuovargio jausmas ar dantų problemos, yra svarbu pasakyti gydytojui.

Operacijos ar dantų gydymas

- Jeigu planuojate operuotis ar gydytis dantis, prašome įspėti Jūsų gydytoją, kad Jūs vartojate Hulio. Gydytojas gali rekomenduoti laikinai nutraukti Hulio vartojimą.

Demielinizuojanti liga

- Jeigu sergate ar Jums išsivysto demielinizuojanti liga (liga, pažeidžianti nervus izoliuojantį sluoksnį), pvz., išsėtinė sklerozė, gydytojas nuspręs, ar Jums skirti Hulio ir ar tęsti gydymą Hulio. Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei Jums pasireiškia tokie simptomai, kaip regėjimo pokyčiai, rankų ir kojų silpnumas ar sustingimas, ar dilgčiojimas bet kurioje kūno vietoje.

Skiepijimas

- Kai kuriose vakcinose yra gyvų, bet susilpnintų formų bakterijų arba virusų, kurie gali sukelti infekcijas, ir vartojant Hulio tokiomis vakcinomis skiepytis negalima.
- 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 Hulio.
- Jei Jūs vartojote Hulio nėštumo metu, Jūsų kūdikiui gali grėsti didesnis infekcijos pavojus maždaug penkis mėnesius nuo paskutinės dozės, kurią gavote nėštumo metu. Svarbu, kad pasakytumėte savo kūdikio gydytojams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad Jūs vartojote Hulio nėštumo metu, kad jie galėtų nuspręsti, kada skiepyti Jūsų kūdikį.

Širdies nepakankamumas

- Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu sirgote ar sergate sunkia širdies liga. Jeigu Jums yra nesunkus širdies nepakankamumas ir Jūs gydotės Hulio, gydytojas atidžiai Jus stebės dėl širdies nepakankamumo. Jeigu Jums naujai išsivystė ar paūmėjo esamas širdies nepakankamumas (pvz., prasidėjo dusulys ar patino pėdos), nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Karščiavimas, mėlynės, kraujavimas arba išblyškimas

- Kai kuriems pacientams organizme gaminasi nepakankamai kraujo ląstelių, kurios kovoja su infekcijomis arba padeda stabdyti kraujavimą. Jei Jums atsirado karščiavimas, kuris lengvai nepraeina, mėlynių ar jei per greitai prasideda kraujavimas, ar jeigu atrodote labai išblyškęs, nedelsiant susisieki su gydytoju. Gali būti, kad gydytojas nutars nutraukti gydymą.

Vėžys

- Labai retais atvejais yra buvę tam tikrų vėžio rūšių vaikams ir suaugusiesiems, vartojantiems adalimumabą ar kitus TNF α blokuojančius vaistus. Žmonėms, sergantiems sunkesne reumatoidinio artrito forma ilgesnį laiką gali būti didesnė už vidutinę riziką susirgti limfoma (vėžys, pažeidžiantis limfinę sistemą) ir leukemija (vėžio rūšys, pažeidžiančios kraujo ląsteles ir kaulų čiulpus). Jeigu Jūs gydomas Hulio, gali padidėti rizika susirgti limfoma, leukemija ar kitu vėžiu. Retais atvejais, kai kuriems adalimumabą vartojantiems pacientams pasireiškė specifiskas ir sunkus limfomos tipas. Kai kurie iš šių pacientų tuo metu buvo gydomi azatioprinu ar merkaptopurinu. Pasakykite savo gydytojui, jei kartu su Hulio vartojate azatiopriną ar merkaptopuriną.
- Be to, buvo stebimi nemelanominio odos vėžio atvejai pacientams, vartojusiems adalimumabą. Jei gydymo metu ar 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 α blokuojančiu vaistu. Jei sergate LOPL arba jei daug rūkote, turėtumėte paklausti gydytojo, ar gydymas TNF α blokuojančiais vaistais Jums tinka.

Autoimuninės ligos

- Retais atvejais gydymas adalimumabu gali sukelti į vilkligę panašų sindromą. Susisiekite su savo gydytoju, jei pasireikštų nepraeinantis nepaaiškinamas bėrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas ar nuovargis.

Vaikams ir paaugliams

- Hulio vaikams, sergantiems jaunatviniu idiopatinio poliartritu ir lėtiniu neinfekciniu uveitu, jeigu jie yra jaunesni nei 2 metų amžiaus, vartoti negalima.
- Hulio vaikams, sergantiems su entezitu susijusiu artritu ir Krono liga, jeigu jie yra jaunesni nei 6 metų amžiaus, vartoti negalima.
- Hulio vaikams, sergantiems plokšteline psoriaze, jeigu jie yra jaunesni nei 4 metų amžiaus, vartoti negalima.
- Hulio vaikams, sergantiems supūliavusiu hidradenitu, jeigu jie yra jaunesni nei 12 metų amžiaus, vartoti negalima.
- Nenaudokite 40 mg užpildyto švirkšto, jei rekomenduota kita, ne 40 mg, dozė.

Kiti vaistai ir Hulio

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Hulio negalima vartoti su vaistais, kuriuose yra veikliosios medžiagos anakinros ar abatacepto. Hulio ir anakinros ar abatacepto derinys nerekomenduojamas remiantis galima padidėjusia infekcijų rizika, tarp jų ir sunkių infekcijų, taip pat dėl kitų galimų farmakologinių sąveikų. Jei kiltų klausimų, kreipkitės į gydytoją.

Hulio galima vartoti kartu su metotreksatu ar tam tikrais ligą modifikuojančiais antireumatiniais preparatais (sulfasalazinu, hidroksichlorokvinu, leflunomidu ir injekciniais aukso preparatais), kortikosteroidiniais vaistais arba skausmą malšinančiais vaistinėmis preparatais, įskaitant nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- Vartodama Hulio 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 Hulio 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.
- Hulio galima vartoti žindymo laikotarpiu.
- Jeigu Jūs vartojote Hulio 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 Hulio (daugiau informacijos apie vakcinas žr. skyriuje „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Hulio gali nežymiai paveikti gebėjimą vairuoti, važiuoti dviračiu ar valdyti mechanizmus. Pavartojus Hulio gali atsirasti jausmas, kad sukasi kambarys, ir regos sutrikimai.

Hulio sudėtyje yra natrio, sorbitolio ir polisorbato 80

Kiekviename užpildytame Hulio švirkšte yra 38,2 mg sorbitolio. Sorbitolis yra fruktozės šaltinis. Jeigu gydytojas yra sakęs, kad Jūs (ar Jūsų vaikas) netoleruojate kokių nors angliavandenių, ar Jums nustatytas retas genetinis sutrikimas įgimtas fruktozės netoleravimas (IFN), kurio atveju organizmas

negali suskaidyti fruktozės, prieš vartodami šio vaisto (ar prieš duodami jo Jūsų vaikui), pasakykite gydytojui.

Šio vaisto užpildytame švirkšte yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Kiekviename šio vaistinio preparato 40 mg užpildytame švirkšte yra 0,8 mg polisorbato 80, tai atitinka 1,0 mg/ml. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti Hulio

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Jei Jums reikia kitokios dozės, gydytojas gali skirti kitokio stiprumo Hulio.

Suaugusieji, sergantys reumatoidiniu artritu, psoriaziniu artritu, ankilozuojančiu spondilitu arba ašiniu spondiloartritu be radiografinių ankilozuojančio spondilito požymių

Įprasta dozė suaugusiems, sergantiems šiomis ligomis, yra 40 mg adalimumabo, leidžiamo vieną kartą kas antrą savaitę.

Reumatoidinio artrito atveju, vartodami Hulio, toliau tęskite gydymą metotreksatu. Jeigu gydytojas nuspręs, kad metotreksato vartoti nereikia, Hulio galima vartoti vieną.

Jeigu sergate reumatoidiniu artritu ir kartu su Hulio nevartojate metotreksato, gydytojas gali nuspręsti skirti 40 mg adalimumabo kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Vaikai ir paaugliai, sergantys jaunatviniu idiopatinio poliartritu

2–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys 10 kg ir mažiau nei 30 kg:
rekomenduojama Hulio dozė yra 20 mg kas antrą savaitę.

2–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys 30 kg ir daugiau:
rekomenduojama Hulio dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.

Vaikai ir paaugliai, sergantys su entezitu susijusiu artritu

6–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys 15 kg ir mažiau nei 30 kg:
rekomenduojama Hulio dozė yra 20 mg kas antrą savaitę.

6–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys 30 kg ir daugiau:
rekomenduojama Hulio dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.

Suaugusieji, sergantys psoriaze

Įprastinė psoriaze sergančių suaugusiųjų pradinė dozė yra 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą), vėliau skiriant po 40 mg kas antrą savaitę, pradedant savaitę laiko praėjus nuo pradinės dozės. Hulio švirkškite tokį laikotarpį, kokį nurodė gydytojas. Jei ši dozė neveikia pakankamai gerai, Jūsų gydytojas gali padidinti dozės vartojimo dažnį iki 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Vaikai ar paaugliai, sergantys plokšteline psoriaze

4–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys 15 kg iki mažiau nei 30 kg:
rekomenduojama pradinė Hulio dozė yra 20 mg, po savaitės skiriant 20 mg. Vėliau įprasta dozė yra 20 mg kas antrą savaitę.

4–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys 30 kg ir daugiau:

rekomenduojama pradinė Hulio dozė yra 40 mg, po savaitės skiriant 40 mg. Vėliau įprasta dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.

Suaugusieji, kuriems yra supūliavęs hidradenitas

Įprastinė pradinė dozė supūliavusiam hidradenitui gydyti yra 160 mg (vartojama kaip keturios 40 mg injekcijos per vieną 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 vieną 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.

Paaugliai, sergantys supūliavusiu hidradenitu (12–17 metų amžiaus, sveriantys 30 kg ir daugiau)

Rekomenduojama pradinė Hulio dozė yra 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą), po to vartojant po 40 mg kas antrą savaitę, pradedant nuo sekančios savaitės. Jei ši dozė neveikia pakankamai gerai, Jūsų vaiko gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Rekomenduojama vaikui kasdien ant pažeistų vietų vartoti antiseptinį pavilgą.

Suaugusieji, sergantys Krono liga

Įprastinė dozė Krono ligai gydyti yra iš pradžių 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą) ir 40 mg kas antrą savaitę po dviejų savaitių. Jeigu poveikį reikia gauti greičiau, gydytojas gali paskirti pradinę 160 mg dozę (keturias 40 mg injekcijas per vieną parą arba po dvi 40 mg injekcijas per parą dvi paras iš eilės), po to 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą) po dviejų savaitių ir vėliau po 40 mg kas antrą savaitę. Jei ši dozė neveikia pakankamai gerai, gydytojas gali padidinti dozės dažnumą iki 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Vaikai ar paaugliai, sergantys Krono liga

6–17 metų vaikai ar paaugliai, sveriantys mažiau nei 40 kg:

įprasta pradinė dozė yra 40 mg, po dviejų savaitių ją sumažinant iki 20 mg. Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, Jūsų gydytojas gali paskirti pradinę dozę 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą), po dviejų savaitių sumažinant iki 40 mg.

Vėliau įprastinė dozė yra 20 mg kas antrą savaitę. Jei ši dozė neveikia pakankamai gerai, gydytojas gali padidinti dozės vartojimo dažnį iki 20 mg kas savaitę.

6–17 metų vaikai ar paaugliai, sveriantys 40 kg ir daugiau:

įprasta pradinė dozė yra 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą), po dviejų savaitių sumažinant iki 40 mg. Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, Jūsų gydytojas gali paskirti pradinę dozę 160 mg (keturios 40 mg injekcijos per vieną parą, arba dvi 40 mg injekcijos per parą dvi paras iš eilės), po dviejų savaitių sumažinant iki 80 mg (dviejų 40 mg injekcijų per vieną parą).

Po to įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę. Jei ši dozė neveikia pakankamai gerai, gydytojas gali padidinti dozės vartojimo dažnį iki 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Pacientai, kuriems reikalinga mažesnė nei 40 mg dozė, turėtų naudoti Hulio 20 mg injekciniu tirpalu užpildytus švirkštus arba 40 mg flakonus.

Suaugusieji, sergantys opiniu kolitu

Įprastinė pradinė Hulio dozė suaugusiesiems, sergantiems opiniu kolitu, yra 160 mg (keturios 40 mg injekcijos per vieną parą arba dvi 40 mg injekcijos per parą dvi paras iš eilės), po to 80 mg (dvi 40 mg

injekcijos per vieną parą) po dviejų savaitių, o vėliau 40 mg kas antrą savaitę. Jei ši dozė neveikia pakankamai gerai, Jūsų gydytojas gali padidinti dozės vartojimo dažnį iki 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Opiniu kolitu sergantys vaikai ir paaugliai

Vaikai ir paaugliai nuo 6 metų, sveriantys mažiau nei 40 kg

Įprasta pradinė Hulio dozė yra 80 mg (dvi 40 mg injekcijos vieną parą), po dviejų savaitių skiriama 40 mg (viena 40 mg injekcija). Vėliau įprasta dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.

Pacientai, kuriems sueina 18 metų, kai jie vartoja 40 mg kas antrą savaitę, turėtų tęsti jiems skirtos dozės vartojimą.

Vaikai ir paaugliai nuo 6 metų, sveriantys 40 kg arba daugiau

Įprasta pradinė Hulio dozė yra 160 mg (keturios 40 mg injekcijos per vieną parą arba dvi 40 mg injekcijos per parą dvi paras iš eilės), po dviejų savaitių skiriama 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą). Vėliau įprasta dozė yra 80 mg kas antrą savaitę.

Pacientai, kuriems sueina 18 metų, kai jie vartoja 80 mg kas antrą savaitę, turėtų tęsti jiems skirtos dozės vartojimą.

Suaugusieji, sergantys neinfekciniu uveitu, paveikiančiu akies dugną

Įprastinė dozė suaugusiems, sergantiems neinfekciniu uveitu, yra 80 mg (dvi injekcijos per vieną parą) pradinė dozė, vėliau – po 40 mg kas antrą savaitę pradedant praėjus vienai savaitei po pradinės dozės. Jūs turite švirkštis Hulio tokį laikotarpį, kiek Jums lieps gydytojas.

Neinfekcinio uveito atveju vartojant Hulio gali būti vartojami kortikosteroidai ar kiti vaistai, veikiantys imuninę sistemą. Hulio taip pat galima vartoti vieną.

Vaikai ir paaugliai, sergantys lėtiniu neinfekciniu uveitu

2–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys mažiau nei 30 kg:

Įprastinė Hulio dozė yra 20 mg kas antrą savaitę kartu su metotreksatu.

Jūsų vaiko gydytojas taip pat gali skirti 40 mg pradinę dozę, kuri gali būti vartojama likus savaitei iki įprastinės rekomenduojamos dozės vartojimo pradžios.

2–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys 30 kg ir daugiau:

Įprastinė Hulio dozė yra 40 mg kas antrą savaitę kartu su metotreksatu.

Jūsų vaiko gydytojas taip pat gali skirti 80 mg pradinę dozę, kuri gali būti vartojama likus savaitei iki įprastinės rekomenduojamos dozės vartojimo pradžios.

Pacientai, kuriems paskirta mažesnė nei 40 mg dozė, turėtų vartoti Hulio 20 mg injekcinį tirpalą užpildytame švirkšte arba 40 mg/0,8 ml injekcinį tirpalą flakone (galima įsigyti iš vaistinininko).

Vartojimo metodas ir būdas

Hulio vartojamas leidžiant po oda (poodinė injekcija).

Išsamūs nurodymai, kaip leisti Hulio, pateikiami skyriuje „Vartojimo instrukcija“.

Ką daryti pavartojus per didelę Hulio dozę?

Jei atsitiktinai Hulio leidote dažniau, negu reikia, kreipkitės į gydytoją ar vaistinininką ir pasakykite, kad pavartojote per daug vaisto. Visada su savimi pasiimkite vaisto išorinę dėžutę, net jei ji tuščia.

Pamiršus pavartoti Hulio

Jei pamiršote suleisti vaistą, kitą Hulio dozę leiskite iš karto prisiminti. Kitą dozę leiskite tą dieną, kuri nustatyta pagal pradinį dozavimo režimą, neatsižvelgdami į tai, kad buvote pamiršę dozę.

Nustojus vartoti Hulio

Jeigu nusprendėte nutraukti Hulio vartojimą, aptarkite tai su savo gydytoju. Nutraukus gydymą gali vėl pasireikšti Jūsų simptomai.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Dauguma šių reiškinių yra nesunkūs ar vidutinio sunkumo. Tačiau kai kurie jų gali būti sunkūs ir juos reikia skubiai gydyti.

Šalutiniai poveikiai gali pasireikšti praėjus 4 mėnesiams ar ilgiau po paskutiniosios Hulio injekcijos.

Nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos, jei pasireiškė bet kokie alerginės reakcijos ar širdies nepakankamumo požymiai:

- sunkus išbėrimas, dilgėlinė;
- patinęs veidas, plaštakos ar pėdos;
- pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas;
- dusulys, pasireiškiantis fizinio aktyvumo metu arba gulantis, arba tinstant pėdoms;
- išblyškimas, galvos svaigimas, nuolatinis karščiavimas, labai lengvai atsirandančias mėlynės ar kraujavimas.

Kuo greičiau praneškite gydytojui, jeigu pastebėjote šių reiškinių:

- infekcijos požymių ir simptomų, pvz., karščiavimą, negalavimą, žaizdas, dantų problemas, deginimą šlapinant, silpnumo ar nuovargio pojūtį arba kosulį;
- nervinių sutrikimų simptomų, pvz., dilgčiojimą, tirpimą, vaizdo dvejinimąsi arba rankos ar kojų silpnumą;
- odos vėžio požymių, pvz., guzelį ar atvirą žaizdą, kuri neužgyja;
- požymių ir simptomų, leidžiančių manyti apie kraujo ligas: užsitęsusi karščiavimą, mėlynių atsiradimą, kraujavimą, blyškumą.

Aukščiau išvardyti požymiai ir simptomai gali rodyti žemiau išvardytus šalutinio poveikio reiškinius, pastebėtus vartojant adalimumabą.

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- injekcijos vietos reakcijos (įskaitant skausmą, tinimą, paraudimą ar niežulį);
- kvėpavimo takų infekcijos (įskaitant peršalimą, slogą, sinusų infekciją, gerklės uždegimą, pneumoniją);
- nenormalūs kraujo tyrimo rezultatai;
- galvos skausmas;
- pilvo skausmas;
- pykinimas ir vėmimas;
- išbėrimas;
- kaulų ir raumenų skausmas.

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- sunkios infekcijos (įskaitant kraujo užkrėtimą ir gripą);
- žarnyno infekcijos (įskaitant gastroenteritą);

- odos infekcijos (įskaitant celiulitą ir juostinę pūslelinę);
- ausų infekcijos;
- burnos infekcijos (įskaitant dantų infekcijas ir pūslelinę);
- lytinių takų infekcijos;
- šlapimo takų infekcijos;
- grybelinės infekcijos;
- sąnarių infekcijos;
- gerybiniai augliai;
- odos vėžys;
- lengvos 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 / akių voko uždegimas ar tinimas;
- *vertigo* (galvos svaigimo ar sukimosi pojūtis);
- greito širdies plakimo jautimas;
- aukštas kraujo spaudimas;
- odos paraudimas;
- hematomos (kraujo susikaupimas ne kraujagyslėje);
- kosulys;
- astma;
- dusulys;
- kraujavimas iš virškinimo trakto;
- nevirškinimas, pilvo pūtimas, rėmuo;
- rūgštingumas / gastroezofaginis refluksas;
- sausumo sindromas (įskaitant akių ir burnos sausumą);
- kraujosruvos;
- niežtintis išbėrimas;
- niežulys, odos uždegimas (įskaitant egzemą);
- kojų ir rankų nagų lūžinėjimas;
- padidėjęs prakaitavimas;
- plaukų slinkimas;
- naujai atsiradusi psoriazė ar psoriazės paūmėjimas (raudona, sluoksniuota oda);
- raumenų spazmai;
- kraujas šlapime;
- inkstų problemos;
- krūtinės skausmas;
- edema (patinimas);
- karščiavimas;
- trombocitų kiekio sumažėjimas, dėl ko padidėja kraujavimo ir mėlynių rizika;
- lėtas žaizdų gijimas.

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- 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);
- melanoma;

- limfoma (limfinės sistemos vėžys);
- imuninės sistemos sutrikimai, kurie gali pažeisti plaučius, odą ir limfmazgius (dažniausiai pasireiškiantys kaip būklė, vadinama sarkoidoze);
- vaskulitas (kraujagyslių uždegimas);
- tremoras (drebulys);
- neuropatija (nervų pažeidimas);
- insultas;
- klausos netekimas, zvimbimas ausyse;
- nereguliarus širdies ritmas;
- plaučių ligos, dėl kurių gali būti sunku kvėpuoti (įskaitant uždegimą);
- plaučių embolija (plaučių arterijos užsikimšimas);
- per daug skysčio aplink plaučius;
- kasos uždegimas;
- sunkumas ryjant;
- tulžies pūslės uždegimas, tulžies akmenligė;
- kepenų suriebėjimas (riebalų susidarymas kepenų ląstelėse);
- naktinis prakaitavimas;
- randėjimas;
- nenormalus raumenų irimas;
- sisteminė raudonoji vilkligė (įskaitant odos, širdies, plaučių, sąnarių ir kitų organų sistemų uždegimą);
- miego sutrikimai;
- impotencija;
- uždegimai.

Reti (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1000 žmonių):

- leukemija (vėžys, pažeidžiantis kraują ir kaulų čiulpus);
- sunki alerginė reakcija su šoku;
- išsėtinė sklerozė;
- nervų sutrikimai (tokie kaip akies optinio nervo uždegimas ir *Guillain-Barre* sindromas, kuris sąlygoja raumenų silpnumą, nenormalius jutimus, dilgčiojimą rankose ir viršutinėje kūno dalyje);
- miokardo infarktas (širdies darbo sustojimas);
- plaučių fibrozė (plaučių audinio surandėjimas);
- žarnyno perforacija (skylė / plyšimas žarnoje);
- hepatitas (kepenų uždegimas);
- hepatito B pakartotinis suaktyvėjimas;
- autoimuninis hepatitas (savo organizmo imuninės sistemos sukeltas kepenų uždegimas);
- odos vaskulitas (odos kraujagyslių uždegimas);
- Stiveno-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas;
- veido edema (veido patinimas), susijęs su alergine reakcija;
- uždegiminis odos bėrimas;
- į vilkligę panašus sindromas;
- angioneurozinė edema (lokalus odos patinimas);
- lichenoidinė odos reakcija (rausvai violetinis, niežtintis odos bėrimas).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- hepatospleninė T-ląstelių limfoma (retas kraujo vėžys);
- 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;
- pablogėjęs odos išbėrimas su raumenų silpnumu;
- padidėjęs kūno svoris (daugumos pacientų svorio padidėjimas buvo mažas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), 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 Hulio

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės // dėžutės po „EXP“ („Tinka iki“) nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

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

Kitos galimos laikymo sąlygos:

Kai reikia (pvz., Jūs keliaujate), vienas Hulio užpildytas švirkštas gali būti laikomas kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C) daugiausia 8 savaites – užtikrinkite, kad jis būtų apsaugotas nuo šviesos.

Kai tik švirkštas išimamas iš šaldytuvo ir laikomas kambario temperatūroje, **jis privalo būti suvartotas per 8 savaites 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.

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

Hulio sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra adalimumabas.
- Pagalbinės medžiagos yra mononatrio glutamatas, sorbitolis, metioninas, polisorbatas 80, vandenilio chlorido rūgštis ir injekcinis vanduo (žr. 2 skyrių „Hulio sudėtyje yra natrio, sorbitolio ir polisorbato 80“).

Hulio išvaizda ir kiekis pakuotėje

Hulio 40 mg injekcinis tirpalas (injekcija) užpildytame švirkšte tiekiamas kaip sterilus 40 mg adalimumabo, ištirpinto 0,8 ml, skaidrus ar šiek tiek opalinis, bespalvis ar blyškus rusvai geltonas tirpalas.

Hulio užpildytas švirkštas yra plastikinis švirkštas su kamščiu ir adata su adatos dangteliu. Kiekvienoje pakuotėje yra 1, 2, 4 arba 6 užpildyti švirkštai bei, atitinkamai, 2, 2, 4 arba 6 alkoholiu suvilgyti tamponai. **Kiekvienoje pakuotėje yra 1, 2, 4 arba 6 užpildyti švirkštai.** Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Hulio taip pat gali būti tiekiamas flakone, skirtame vartoti vaikams, arba užpildytame švirkštiklyje.

Registruotojas

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN
Airija D13 R20R

Gamintojas

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Airija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
I.K.E
Τηλ.: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tél/Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Nederland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Latvija
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Vartojimo instrukcija

Atidžiai perskaitykite nurodymus ir nuosekliai jų laikykitės. Jūsų gydytojas, slaugytoja ar kitas sveikatos priežiūros specialistas pirmiausia parodys, kaip švirkšti Hulio užpildytą švirkštą. Jei ko nors nesuprantate, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

Nebandykite susileisti vaisto patys, kol nesate tikri, kad supratote, kaip paruošti ir sušvirkšti vaistą. Tik gerai išmokę, vaisto galite susileisti patys arba jį gali suleisti kitas, tai gebantis asmuo, pvz., šeimos narys arba prižiūrintis asmuo.

Kiekvienas užpildytas švirkštas skirtas naudoti tik vieną kartą; jame yra viena 40 mg adalimumabo dozė.

Hulio tirpalo negalima maišyti su jokiais kitais vaistais.

Kad prisimintumėte, kurią (-ias) savaitės dieną (-as) Hulio turėtų būti švirkščiamas, gali būti naudinga tai pasižymėti kalendoriuje arba dienoraštyje.

Prieš pradėdami

Būdami ramioje vietoje, ant gerai apšviesto, švaraus ir plokščio darbo paviršiaus sudėkite visus reikmenis, kurių reikės norint susišvirkšti ar injekcijai atlikti.

Jums reikės:

- 1 užpildyto švirkšto;
- 1 alkoholiu suvilgyto tampono (nėra Hulio pakuotėje);
- 1 talpyklos, skirtos aštrioms atliekoms (nėra Hulio pakuotėje);
- 1 marlės tampono arba vatos rutuliuko (nėra Hulio pakuotėje).

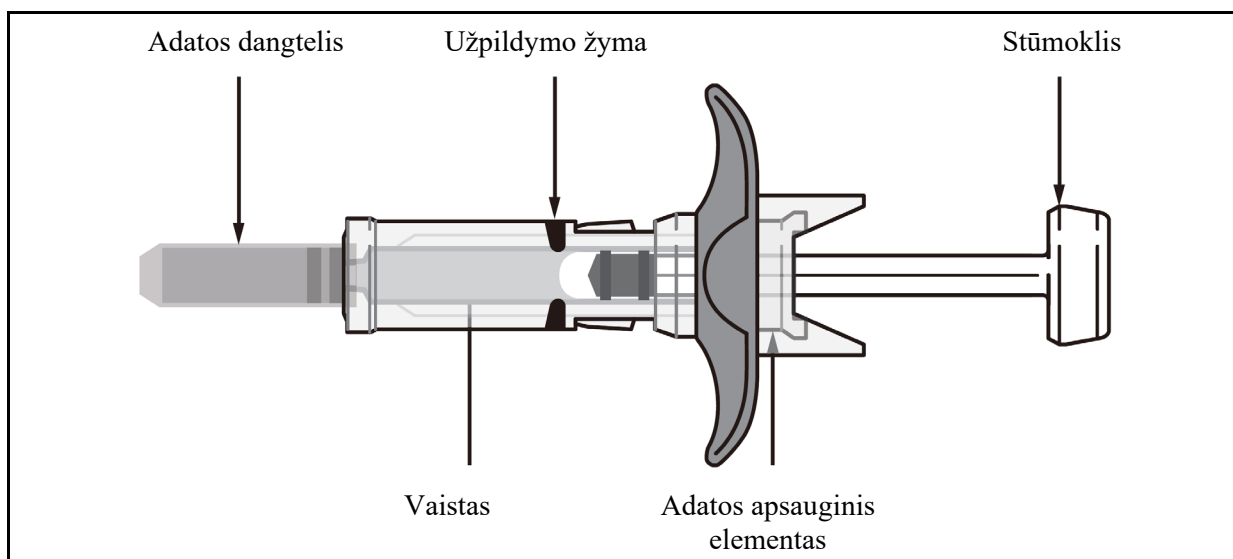
Jei neturite visų reikmenų, kreipkitės į savo slaugytoją arba vaistininką.

Užpildyto švirkšto paruošimas

Užpildyti švirkštai turi būti laikomi šaldytuve (2–8 °C temperatūroje).

- - Švirkštui sušildyti NENAUDOKITE kitų šilumos šaltinių, tokių kaip mikrobangų krosnelė ar karštas vanduo.
 - Švirkštui sušilus iki kambario temperatūros NEDĖKITE jo atgal į šaldytuvą.
- Pažiūrėkite į galiojimo laiką, kuris nurodytas ant švirkšto.
 - NENAUDOKITE švirkšto, jei jo galiojimo laikas baigėsi.

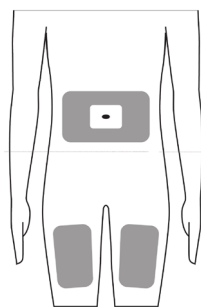
- Patikrinkite švirkštą, kad įsitikintumėte, jog vaistas yra ties užpildymo žyma ar netoli jos (kad pamatytumėte skystį, gali tekti švelniai papurtyti) ir skystis yra skaidrus, bespalvis ir jame nėra dalelių.
 - NENAUDOKITE švirkšto, jei vaistas nėra netoli užpildymo žymos.
 - NENAUDOKITE švirkšto, jei tirpalas yra drumstas, pakeitęs spalvą ar turi dalelių.



Injekcijos žingsniai

Kiekvieną kartą, kai švirkščiate Hulio užpildytą švirkštą, atidžiai atlikite toliau nurodytus veiksmus.

1 žingsnis. Pasirinkite ir paruoškite injekcijos vietą



Pilvas ar šlaunys

Hulio užpildytas švirkštas skirtas injekcijai po oda. Jis turėtų būti švirkščiamas į šlaunį arba pilvą.

Kiekvieną kartą reikia keisti injekcijos vietą ir švirkšti bent 3 cm atstumu toliau nuo ankstesnės injekcijos vietos.

Jei švirkščiate į pilvą, pasirinkite vietą mažiausiai 5 cm atstumu nuo bambos.

- NEŠVIRKŠKITE į odą, kuri yra paraudusi, sukietėjusi, nubrodinta ar jautri.
- NEŠVIRKŠKITE į randus ar strijas.
- Jei sergate psoriaze, NEŠVIRKŠKITE į iškilusias, sustorėjusias, paraudusias ar pleiskanojančias odos vietas ar pažeidimus.
- NEŠVIRKŠKITE per drabužius. Atraitokite visus drabužius, kurie gali trukdyti pasiekti injekcijos vietą.

2 žingsnis. Nusiplaukite rankas

Nusiplaukite rankas su muilu ir vandeniu.

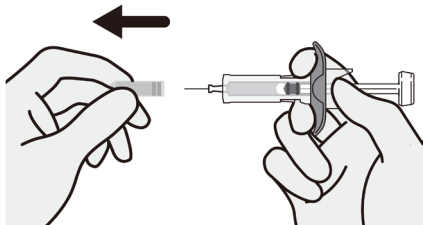
3 žingsnis. Paruoškite injekcijos vietą

Nuvalykite odą pasirinktoje injekcijos vietoje su alkoholiu suvilgytu tamponu.

- Palaukite, kol ji išsausės savaime, nepūskite norėdami išdžiovinti.
- Daugiau **NELIESKITE** šios vietos iki injekcijos.

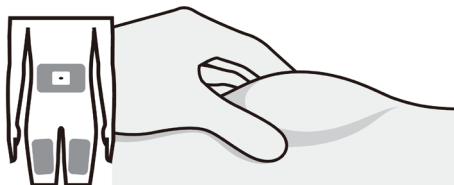
4 veiksmas. Nuimkite adatos dangtelį

Patraukite adatos dangtelį tiesiai nuo švirkšto. Iš adatos gali ištekti keli lašai skysčio, tai yra normalu. Taip pat normalu matyti oro burbuliukų.



- **NENUIMKITE** adatos dangtelio tol, kol būsite pasiruošę švirkšti.
- **NESUKITE** ir nesulenkite adatos dangtelio jį nuimdami, nes taip galite sugadinti adatą.
- Niekada **NELIESKITE** ar **NETRAUKITE** stūmoklio atgal.
- **NEUŽDENKITE** adatos dangtelio iš naujo, **NELIESKITE** adatos pirštais ir **NELEISKITE** adai nieko paliesti.
- **NEIŠSTUMKITE** oro burbuliukų.
- Jeigu nuėmus dangtelį švirkštą numetėte, jo **NENAUDOKITE**.

5 žingsnis. Suspauskite ir laikykite injekcijos vietą



Švelniai suspauskite injekcijos vietą, kad sudarytumėte iškilimą, ir tvirtai jį laikykite.

6 žingsnis. Įbeskite adatą į injekcijos vietą



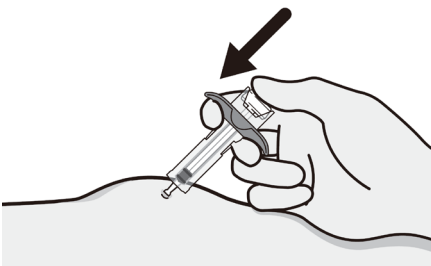
45° kampu į injekcijos vietą greitu staigiu judesiu įdurkite visą adatą į vietą.

Būkite atsargūs, kad adata nepataikytų į injekcijos vietą laikančius pirštus.

7 žingsnis. Švirkškite Hulio

Įbedę adatą, atleiskite suspaustą injekcijos vietą.

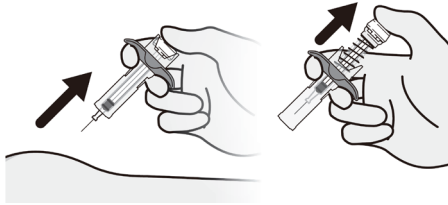
Lėtai stumkite stūmoklį žemyn iki galo, kol **bus suleistas visas vaistas** ir švirkštas bus tuščias.



- Stūmoklio nenustūmus iki galo, nebus suaktyvintas apsaugos elementas, leidžiantis uždengti adatą po procedūros.
- Švirkšdami švirkšto **NEJUDINKITE**, **NEKREIPKITE** ar **NESUKITE**.

8 žingsnis. Užbaikite injekciją, ištraukite švirkštą

Ištraukite švirkštą iš injekcijos vietos tokiu pačiu kampu, koku jį įdūrėte, ir atitraukite nykštį nuo stūmoklio.



Kiekviename užpildytame švirkšte yra apsaugos elementas, kad atleidus stūmoklį adata būtų ištraukta ir uždengta. Jei adata neatsitraukė, kad nesusižeistumėte, atsargiai įdėkite panaudotą švirkštą į aštrių atliekų talpyklą.

Jei po injekcijos jos vietoje atsiranda silpnas kraujavimas, toje vietoje kelias sekundes lengvai paspaudę palaikykite marlės arba vatos rutuliuką – injekcijos vietos **NETRINKITE**. Jei reikia, injekcijos vietą užklijuokite pleistru.

9 žingsnis. Išmeskite švirkštą ir dangtelį

Panaudotą švirkštą ir dangtelį išmeskite į patvirtintą aštrių atliekų talpyklą.

Pasitarkite su savo sveikatos priežiūros paslaugų teikėju, kaip tinkamai išmesti užpildytą aštrių atliekų talpyklą.

- Švirkšto pakartotinai **NENAUDOKITE**.
- Adatos iš naujo dangteliu **NEUŽDENKITE**.
- Aštrių atliekų talpyklos **NEIŠMESKITE** į buitinėms atliekoms skirtą konteinerį.
- Panaudotų aštrių daiktų talpyklos **NEPERDIRBKITE**.
- Aštrių daiktų talpyklą visada laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.



Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Hulio 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje adalimumabas (*adalimumabum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Gydytojas Jums įteiks paciento priminimo kortelę, kurioje yra svarbios informacijos apie saugumo priemones. Apie tai reikia žinoti prieš pradėdant gydytis Hulio ir gydantis šiuo vaistu. Gydymo metu ir 4 mėnesius po paskutinės Hulio injekcijos turėkite šią paciento priminimo kortelę su savimi.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas buvo skirtas tik Jums. Kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Hulio ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Hulio
3. Kaip vartoti Hulio
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Hulio
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Vartojimo instrukcija

1. Kas yra Hulio ir kam jis vartojamas

Hulio veiklioji medžiaga yra adalimumabas – vaistas, kuris veikia Jūsų organizmo imuninę (gynybinę) sistemą.

Hulio skirtas toliau išvardytoms uždegiminėms ligoms gydyti:

- Reumatoidinį artritą
- Jaunatvinį idiopatinį poliartritą
- Su entezitu susijusį artritą
- Ankilozuojantį spondilitą
- Ašinį spondiloartritą be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių
- Psoriazinį artritą
- Psoriazė
- Supūliavusį hidradenitą
- Krono ligą
- Opinį kolitą
- Neinfekcinį uveitą suaugusiems ir vaikams

Hulio veiklioji medžiaga yra adalimumabas, monokloninis antikūnas. Monokloniniai antikūnai – tai baltymai, kurie organizme rišasi su specifinėmis medžiagomis.

Adalimumabo taikiny – kitas baltymas, vadinamas naviko nekrozės faktoriumi (TNF α), dalyvaujantis imuninės (apsaugos) sistemos veikloje, kurio padaugėja, kai yra pirmiau išvardytos uždegiminės ligos. Prisijungdamas prie TNF α Hulio mažina šių ligų keliamą uždegiminį procesą.

Reumatoidinis artritas

Reumatoidinis artritas – tai uždegiminė sąnarių liga.

Hulio vartojamas suaugusiųjų reumatoidinio artrito gydymui. Jeigu Jums yra vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus reumatoidinis artritas, pirmiausia gali paskirti kitą, ligą modifikuojantį vaistą, pvz., metotreksatą. Jeigu šių vaistų poveikis yra nepakankamas, reumatoidiniam artritui gydyti paskirs Hulio.

Hulio taip pat gali būti vartojamas, gydant sunkios formos, aktyvų ir progresuojantį reumatoidinį artritą, kuris iki tol nebuvo gydomas metotreksatu.

Hulio gali sulėtinti ligos sukeltą sąnarių kremzlės ir kaulo struktūrinį pakenkimą ir gerina fizinę funkciją.

Paprastai Hulio yra vartojamas su metotreksatu. Jeigu gydytojas nuspręs, kad metotreksato nereikia, Hulio galima vartoti vieną.

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas ir su entezitu susijęs artritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas ir su entezitu susijęs artritas yra uždegiminės sąnarių ligos, kurios paprastai pirmą kartą pasireiškia vaikystėje.

Hulio vartojamas vaikų ir paauglių nuo 2 metų iki 17 metų jaunatvinio idiopatinio poliartrito gydymui bei vaikų ir paauglių nuo 6 metų iki 17 metų amžiaus su entezitu susijusio artrito gydymui. Jums pirmiausiai galėjo būti skiriama kitų ligos eigą keičiančių vaistų, tokių kaip metotreksatas. Jei šie vaistai neveikia, Jūsų jaunatvinio idiopatinio artrito ar su entezitu susijusio artrito gydymui Jums bus paskirta Hulio.

Ankilozuojantis spondilitas ir ašinis spondiloartritas be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių

Ankilozinis spondilitas ir ašinis spondiloartritas be radiologinių ankilozinio spondilito požymių – tai stuburo uždegiminė liga.

Hulio vartojamas suaugusiųjų ankilozuojančio spondilito ir ašinio spondiloartrito be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių gydymui. Jeigu sergate ankilozuojančiu spondilitu ar ašiniu spondiloartritu be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių, Jums pirmiausia paskirs kitų vaistų. Jei jie neveiks tinkamai, Jums bus skiriamas Hulio tam, kad sumažintų Jūsų ligos požymius ir simptomus.

Psoriazinis artritas

Psoriazinis artritas yra su psoriaze susijusi sąnarių uždegiminė liga.

Hulio vartojamas suaugusiųjų psoriazinio artrito gydymui. Hulio gali sulėtinti ligos sukeltą sąnarių kremzlės ir kaulo struktūrinį pakenkimą ir gerina fizinę funkciją.

Plokštelinė psoriazė suaugusiems ir vaikams

Plokštelinė psoriazė yra uždegiminė odos liga, kurios metu ant odos atsiranda raudoni sluoksniuoti su plutele ir padengti sidabriniais žvynais plotai. Plokštelinė psoriazė gali paveikti ir nagus, dėl to jie ima trupėti, sustorėja ir atstoja nuo nago guolio, o tai gali būti skausminga. Manoma, kad psoriazė sukelia imuninės sistemos sutrikimas, dėl kurio padidėja odos ląstelių gamyba.

Hulio vartojamas suaugusiųjų vidutinio sunkumo ir sunkiai plokštelinei psoriazei gydyti. Hulio taip pat skiriamas gydyti sunkią plokštelinę psoriazė vaikams ir paaugliams nuo 4 iki 17 metų amžiaus, kuriems ant odos vartojami vaistai ar gydymas UV šviesa buvo neveiksmingi ar kuriems šie gydymo metodai netinka.

Supūliavęs hidradenitas suaugusiesiems ir paaugliams

Supūliavęs hidradenitas (*Hidradenitis suppurativa*) yra lėtinė ir dažnai skausminga uždegiminė odos liga. Jos simptomai apima skausmingus mazgelius (gumbus) ir abscesus (votis), iš kurių gali išsiskirti pūliai. Dažniausiai paveikiamos tam tikros odos vietos, pvz., oda po krūtimis, pažastys, vidinė šlaunų pusė, kirkšnys ir sėdmenys. Pažeistose vietose gali likti randų.

Hulio vartojamas suaugusiųjų pacientų ir 12 metų amžiaus arba vyresnių paauglių supūliavusiam hidradenitui gydyti. Hulio gali sumažinti esančių mazgelių ir abscesų skaičių, taip pat skausmą, kuris dažnai susijęs su liga. Jums pirmiausia gali paskirti kitų vaistų. Jei šie vaistai neveiksmingi, Jums paskirs Hulio.

Krono liga suaugusiesiems ir vaikams

Krono liga yra uždegiminė žarnyno liga.

Hulio vartojamas suaugusiųjų ir vaikų nuo 6 metų iki 17 metų amžiaus Krono ligos gydymui. Jeigu sergate Krono liga, pirmiausia Jus gydys kitais vaistais. Jei tie vaistai nesukels pakankamo atsako, Krono ligos požymiams ir simptomams palengvinti Jums paskirs Hulio.

Opinis kolitas suaugusiesiems ir vaikams

Opinis kolitas yra uždegiminė žarnų liga.

Hulio vartojamas suaugusiųjų ir vaikų nuo 6 iki 17 metų opinio kolito gydymui. Jeigu sergate opiniu kolitu, Jums pirmiausia bus skiriami kiti vaistai. Jei jie neveiks tinkamai, Jums bus skiriamas Hulio tam, kad sumažintų Jūsų ligos požymius ir simptomus.

Neinfekcinis uveitas suaugusiems ir vaikams

Neinfekcinis uveitas yra uždegiminė liga, paveikianti tam tikras akies dalis. Šis uždegimas gali sukelti regėjimo pablogėjimą ir / ar drumsčių akyje (juodų taškelį ar plonų judančių regėjimo lauke linijų) atsiradimą. Hulio veikia mažindamas šį uždegimą.

Hulio skiriamas:

- suaugusiems pacientams, sergantiems neinfekciniu uveitu su uždegimu, paveikiančiu užpakalinę akies dalį, gydyti.
- 2–17 metų vaikams ir paaugliams, sergantiems lėtiniu neinfekciniu uveitu su uždegimu, paveikiančiu priekinę akies dalį.

2. Kas žinotina prieš vartojant Hulio

Hulio vartoti negalima

- Jeigu yra alergija adalimumabui ar bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- Jeigu Jums yra sunki infekcija, įskaitant ir tuberkuliozę (žr. „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“). Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu yra infekcijos simptomų, pvz., 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 Hulio.

Alerginė reakcija

Jeigu yra alerginių reakcijų, pvz., spaudimas krūtinėje, švokštimas, svaigimas, tinimas ar bėrimas – daugiau Hulio nešvirkškite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes retais atvejais šios reakcijos gali būti pavojingos gyvybei.

Infekcijos

- Jeigu Jums yra infekcija, įskaitant ilgalaikę infekciją ar infekciją kurioje nors vienoje kūno vietoje (pvz., kojos opa) – prieš pradėdami vartoti Hulio, pasitarkite su gydytoju. Jeigu kuo nors abejojate, kreipkitės į gydytoją.
- Vartodami Hulio, galite daug greičiau įgyti infekciją. Ši rizika gali padidėti, jeigu Jūsų plaučių funkcija yra sutrikusi. Tai gali būti sunkios infekcijos, tokios kaip tuberkuliozė, virusinės, grybelinės, parazitinės ir bakterinės kilmės infekcijos, kitos oportunistinės infekcijos ir sepsis (kraujo užkrėtimas). Retais atvejais šios infekcijos gali būti pavojingos gyvybei. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu atsirado tokių simptomų, kaip karščiavimas, žaizdos, nuovargis ar dantų problemos. Gydytojas gali rekomenduoti laikinai nutraukti Hulio vartojimą.

Tuberkuliozė (TB)

- Kadangi yra gauta pranešimų apie tuberkuliozės atvejus pacientams, kurie gydėsi adalimumabu, todėl gydytojas, prieš paskirdamas Hulio, Jus ištirs dėl tuberkuliozės požymių ir simptomų. Tai apims išsamų medicininį įvertinimą, taip pat ir Jūsų medicininę anamnezę, įskaitant patikros tyrimų (pvz., rentgenologinio krūtinės ląstos ištyrimo ir tuberkulino testo paskyrimą). Apie šių tyrimų atlikimą ir rezultatus reikia pažymėti paciento priminimo kortelėje. Labai svarbu pasakyti gydytojui, jeigu sirgote tuberkulioze ar artimai bendravote su sergančiuoju tuberkulioze. Gydymo metu gali atsirasti tuberkuliozė, net jei Jūs gavote prevencinį gydymą dėl tuberkuliozės. Jeigu tuberkuliozės simptomų (nuolatinis kosulys, mažėjantis kūno svoris, apatija, nedidelis karščiavimas) ar bet kurios kitos infekcijos požymių atsiranda gydantis arba po gydymo, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Kelionės / pasikartojanti infekcija

- Pasitarkite su gydytoju, jei gyvenate ar keliaujate į regionus, kur grybelinės infekcijos, tokios kaip histoplazmozė, kokcidioidomikozė ar blastomikozė yra dažnos.
- Pasakykite gydytojui, jeigu buvo pasikartojanti infekcija ar būklės, didinančios infekcijų riziką.

Hepatito B virusas

- Pasakykite gydytojui, jei esate hepatito B viruso (HBV) nešiotojas, jei sergate aktyvia HBV forma ar jeigu manote, kad Jums yra rizika užsikrėsti HBV. Gydytojas patikrins Jus dėl HBV. Adalimumabo vartojimas gali iššaukti HBV pakartotinį suaktyvėjimą asmenims, kurie yra šio viruso nešiotojai. Kai kuriais retai pasitaikančiais atvejais, ypač tuomet, kai vartojate kitus vaistus, slopinančius imuninę sistemą, HBV infekcijos pakartotinis suaktyvėjimas gali būti pavojingas gyvybei.

Vyresni kaip 65 metų pacientai

- Jeigu esate vyresnis nei 65 metų amžiaus, vartodamas Hulio, galite būti imlesnis infekcijoms. Kol esate gydomas Hulio, Jūs ir Jūsų gydytojas turėtumėte atkreipti ypatingą dėmesį į infekcijos požymius. Jeigu Jums atsirado infekcijų požymių, tokių kaip karščiavimas, žaizdos, nuovargio jausmas ar dantų problemos, yra svarbu pasakyti gydytojui.

Operacijos ar dantų gydymas

- Jeigu planuojate operuotis ar gydytis dantis, prašome įspėti Jūsų gydytoją, kad Jūs vartojate Hulio. Gydytojas gali rekomenduoti laikinai nutraukti Hulio vartojimą.

Demielinizuojanti liga

- Jeigu sergate ar Jums išsivysto demielinizuojanti liga (liga, pažeidžianti nervus izoliuojantį sluoksnį), pvz., išsėtinė sklerozė, gydytojas nuspręs, ar Jums skirti Hulio ir ar tęsti gydymą Hulio. Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei Jums pasireiškia tokie simptomai, kaip regėjimo pokyčiai, rankų ir kojų silpnumas ar sustingimas, ar dilgčiojimas bet kurioje kūno vietoje.

Skiepijimas

- Kai kuriose vakcinose yra gyvų, bet susilpnintų formų bakterijų arba virusų, kurie gali sukelti infekcijas, ir vartojant Hulio tokiomis vakcinomis skiepytis negalima.
- 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 Hulio.
- Jei Jūs vartojote Hulio nėštumo metu, Jūsų kūdikiui gali grėsti didesnis infekcijos pavojus maždaug penkis mėnesius nuo paskutinės dozės, kurią gavote nėštumo metu. Svarbu, kad pasakytumėte savo kūdikio gydytojams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad Jūs vartojote Hulio nėštumo metu, kad jie galėtų nuspręsti, kada skiepyti Jūsų kūdikį.

Širdies nepakankamumas

- Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu sirgote ar sergate sunkia širdies liga. Jeigu Jums yra nesunkus širdies nepakankamumas ir Jūs gydotės Hulio, gydytojas atidžiai Jus stebės dėl širdies nepakankamumo. Jeigu Jums naujai išsivystė ar paūmėjo esamas širdies nepakankamumas (pvz., prasidėjo dusulys ar patino pėdos), nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Karščiavimas, kraujosruvos, kraujavimas ir išblyškimas

- Kai kuriems pacientams organizme gaminasi nepakankamai kraujo ląstelių, kurios padeda organizmui kovoti su infekcijomis arba padeda stabdyti kraujavimą. Jei Jums atsirado karščiavimas, kuris lengvai nepraeina, mėlynių ar jei per greitai prasideda kraujavimas, ar jeigu atrodo labai išblyškęs, nedelsiant susisiekitės su gydytoju. Gali būti, kad gydytojas nutars nutraukti gydymą.

Vėžys

- Labai retais atvejais yra buvę tam tikrų vėžio rūšių vaikams ir suaugusiesiems, vartojantiems adalimumabą ar kitus TNF α blokuojančius vaistus. Žmonėms, sergantiems sunkesne reumatoidinio artrito forma ilgesnį laiką gali būti didesnė už vidutinę riziką susirgti limfoma (vėžys, pažeidžiantis limfinę sistemą) ir leukemija (vėžio rūšys, pažeidžiančios kraujo ląsteles ir kaulų čiulpus). Jeigu Jūs gydomas Hulio, gali padidėti rizika susirgti limfoma, leukemija ar kitu vėžiu. Retais atvejais, kai kuriems adalimumabą vartojantiems pacientams pasireiškė specifiskas ir sunkus limfomos tipas. Kai kurie iš šių pacientų tuo metu buvo gydomi azatioprinu ar merkaptopurinu. Pasakykite savo gydytojui, jei kartu su Hulio vartojate azatiopriną ar merkaptopuriną.
- Be to, buvo stebimi nemelanominio odos vėžio atvejai pacientams, vartojusiems adalimumabą. Jei gydymo metu ar 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 α blokuojančiu vaistu. Jei sergate LOPL arba jei daug rūkote, turėtumėte paklausti gydytojo, ar gydymas TNF α blokuojančiais vaistais Jums tinka.

Autoimuninės ligos

- Retais atvejais gydymas adalimumabu gali sukelti į vilkligę panašų sindromą. Susisiekite su savo gydytoju, jei pasireikštų nepraeinantis nepaaiškinamas bėrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas ar nuovargis.

Vaikams ir paaugliams

- Hulio vaikams, sergantiems jaunatviniu idiopatinio poliartritu ir lėtiniu neinfekciniu uveitu, jeigu jie yra jaunesni nei 2 metų amžiaus, vartoti negalima.
- Hulio vaikams, sergantiems su entezitu susijusiu artritu ir Krono liga, jeigu jie yra jaunesni nei 6 metų amžiaus, vartoti negalima.
- Hulio vaikams, sergantiems plokšteline psoriaze, jeigu jie yra jaunesni nei 4 metų amžiaus, vartoti negalima.
- Hulio vaikams, sergantiems supūliavusiu hidradenitu, jeigu jie yra jaunesni nei 12 metų amžiaus, vartoti negalima.
- Nenaudokite 40 mg užpildyto švirkštiklio, jei rekomenduota kita, ne 40 mg, dozė.

Kiti vaistai ir Hulio

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Hulio negalima vartoti su vaistais, kuriuose yra veikliosios medžiagos anakinros ar abatacepto. Hulio ir anakinros ar abatacepto derinys nerekomenduojamas remiantis galima padidėjusia infekcijų rizika, tarp jų ir sunkių infekcijų, taip pat dėl kitų galimų farmakologinių sąveikų. Jei kiltų klausimų, kreipkitės į gydytoją.

Hulio galima vartoti kartu su metotreksatu ar tam tikrais ligą modifikuojančiais antireumatiniais preparatais (sulfasalazinu, hidroksichlorokvinu, leflunomidu ir injekciniais aukso preparatais), kortikosteroidiniais vaistais arba skausmą malšinančiais vaistinėmis preparatais, įskaitant nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- Vartodama Hulio 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 Hulio 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.
- Hulio galima vartoti žindymo laikotarpiu.
- Jeigu Jūs vartojote Hulio 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 Hulio (daugiau informacijos apie vakcinas žr. skyriuje „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Hulio gali nežymiai paveikti gebėjimą vairuoti, važiuoti dviračiu ar valdyti mechanizmus. Pavartojus Hulio gali atsirasti jausmas, kad sukasi kambarys, ir regos sutrikimai.

Hulio sudėtyje yra natrio, sorbitolio ir polisorbato 80

Kiekviename užpildytame Hulio švirkštiklyje yra 38,2 mg sorbitolio. Sorbitolis yra fruktozės šaltinis. Jeigu gydytojas yra sakęs, kad Jūs (ar Jūsų vaikas) netoleruojate kokių nors angliavandenių, ar Jums

nustatytas retas genetinis sutrikimas įgimtas fruktozės netoleravimas (IFN), kurio atveju organizmas negali suskaidyti fruktozės, prieš vartodami šio vaisto (ar prieš duodami jo Jūsų vaikui), pasakykite gydytojui.

Šio vaisto užpildytame švirkštiklyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Kiekviename šio vaistinio preparato 40 mg užpildytame švirkštiklyje yra 0,8 mg polisorbato 80, tai atitinka 1,0 mg/ml. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti Hulio

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Jei Jums reikia kitokios dozės, gydytojas gali skirti kitokio stiprumo Hulio.

Suaugusieji, sergantys reumatoidiniu artritu, psoriazinio artritu, ankilozuojančiu spondilitu arba ašiniu spondiloartritu be radiografinių ankilozuojančio spondilito požymių

Įprastinė dozė suaugusiems, sergantiems šiomis ligomis, yra 40 mg adalimumabo, švirkščiamo vieną kartą kas antrą savaitę.

Reumatoidinio artrito atveju, vartodami Hulio, toliau tęskite gydymą metotreksatu. Jeigu gydytojas nuspręs, kad metotreksato vartoti nereikia, Hulio galima vartoti vieną.

Jeigu sergate reumatoidiniu artritu ir kartu su Hulio nevartojate metotreksato, Jūsų gydytojas gali nuspręsti skirti 40 mg adalimumabo kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Vaikai ir paaugliai, sergantys jaunatviniu idiopatinio poliartritu

2–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys 10 kg iki mažiau nei 30 kg:
rekomenduojama Hulio dozė yra 20 mg kas antrą savaitę.

2–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys 30 kg ir daugiau:
rekomenduojama Hulio dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.

Vaikai ir paaugliai, sergantys su entezitu susijusiu artritu

6–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys 15 kg iki mažiau nei 30 kg:
rekomenduojama Hulio dozė yra 20 mg kas antrą savaitę.

6–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys 30 kg ir daugiau:
rekomenduojama Hulio dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.

Suaugusieji, sergantys psoriaze

Įprastinė psoriaze sergančių suaugusiųjų pradinė dozė yra 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą), vėliau skiriant po 40 mg kas antrą savaitę, pradedant savaitę laiko praėjus nuo pradinės dozės. Hulio švirkškite tokį laikotarpį, kokį nurodė gydytojas. Jei ši dozė neveikia pakankamai gerai, gydytojas gali padidinti dozės dažnumą iki 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Vaikai ar paaugliai, sergantys plokšteline psoriaze

4–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys 15 kg iki mažiau nei 30 kg:
Rekomenduojama Hulio pradinė dozė yra 20 mg, po savaitės vėl skiriant 20 mg. Vėliau įprastinė dozė yra 20 mg kas antrą savaitę.

4–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys 30 kg ir daugiau:

rekomenduojama Hulio pradinė dozė yra 40 mg, po savaitės vėl skiriant 40 mg. Vėliau įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.

Suaugusieji, kuriems yra supūliavęs hidradenitas

Įprastinė pradinė dozė supūliavusiam hidradenitui gydyti yra 160 mg (vartojama kaip keturios 40 mg injekcijos per vieną 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 vieną 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.

Paaugliai, sergantys supūliavusiu hidradenitu (12 metų amžiaus ir vyresni, sveriantys 30 kg ir daugiau)

Rekomenduojama pradinė Hulio dozė yra 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą), po to vartojant po 40 mg kas antrą savaitę, pradedant nuo sekančios savaitės. Jei ši dozė neveikia pakankamai gerai, Jūsų vaiko gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Rekomenduojama vaikui kasdien ant pažeistų vietų vartoti antiseptinį pavilgą.

Suaugusieji, sergantys Krono liga

Įprastinė pradinė dozė Krono ligai gydyti yra 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą) ir 40 mg kas antrą savaitę pradedant po dviejų savaitių. Jeigu poveikį reikia gauti greičiau, gydytojas gali paskirti pradinę 160 mg dozę (keturias 40 mg injekcijas per vieną parą arba po dvi 40 mg injekcijas per parą dvi paras iš eilės), po to 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą) po dviejų savaitių ir vėliau po 40 mg kas antrą savaitę. Jei ši dozė neveikia pakankamai gerai, Jūsų gydytojas gali padidinti dozės vartojimo dažnį iki 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Vaikai ar paaugliai, sergantys Krono liga

6–17 metų vaikai ar paaugliai, sveriantys mažiau nei 40 kg:

įprasta pradinė dozė yra 40 mg, po dviejų savaitių ją sumažinant iki 20 mg. Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, Jūsų gydytojas gali paskirti pradinę dozę 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą), po dviejų savaitių sumažinant iki 40 mg.

Po to įprastinė dozė yra 20 mg kas antrą savaitę. Jei ši dozė neveikia pakankamai gerai, gydytojas gali padidinti dozės vartojimo dažnį iki 20 mg kas savaitę.

6–17 metų vaikai ar paaugliai, sveriantys 40 kg ir daugiau:

įprasta pradinė dozė yra 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą), po dviejų savaitių sumažinant iki 40 mg. Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, Jūsų gydytojas gali paskirti pradinę dozę 160 mg (keturios 40 mg injekcijos per vieną parą, arba dvi 40 mg injekcijos per parą dvi paras iš eilės), po dviejų savaitių sumažinant iki 80 mg (dviejų 40 mg injekcijų per vieną parą).

Po to įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę. Jei ši dozė neveikia pakankamai gerai, Jūsų gydytojas gali padidinti dozės vartojimo dažnį iki 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Pacientai, kuriems reikalinga mažesnė nei 40 mg dozė, turėtų naudoti Hulio 20 mg injekciniu tirpalu užpildytus švirkštus arba 40 mg flakonus.

Suaugusieji, sergantys opiniu kolitu

Įprastinė pradinė Hulio dozė suaugusiesiems, sergantiems opiniu kolitu, yra 160 mg (keturios 40 mg injekcijos per vieną parą arba dvi 40 mg injekcijos per parą dvi paras iš eilės), po to 80 mg (dvi 40 mg

injekcijos per vieną parą) po dviejų savaitių, o vėliau 40 mg kas antrą savaitę. Jei ši dozė neveikia pakankamai gerai, Jūsų gydytojas gali padidinti dozės vartojimo dažnį iki 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Opiniu kolitu sergantys vaikai ir paaugliai

Vaikai ir paaugliai nuo 6 metų, sveriantys mažiau nei 40 kg

Įprasta pradinė Hulio dozė yra 80 mg (dvi 40 mg injekcijos vieną parą), po dviejų savaitių skiriama 40 mg (viena 40 mg injekcija). Vėliau įprasta dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.

Pacientai, kuriems sueina 18 metų, kai jie vartoja 40 mg kas antrą savaitę, turėtų tęsti jiems skirtos dozės vartojimą.

Vaikai ir paaugliai nuo 6 metų, sveriantys 40 kg arba daugiau

Įprasta pradinė Hulio dozė yra 160 mg (keturios 40 mg injekcijos per vieną parą arba dvi 40 mg injekcijos per parą dvi paras iš eilės), po dviejų savaitių skiriama 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą). Vėliau įprasta dozė yra 80 mg kas antrą savaitę.

Pacientai, kuriems sueina 18 metų, kai jie vartoja 80 mg kas antrą savaitę, turėtų tęsti jiems skirtos dozės vartojimą.

Suaugusieji, sergantys neinfekciniu uveitu su uždegimu, paveikiančiu akies dugną

Įprastinė dozė suaugusiems, sergantiems neinfekciniu uveitu, yra 80 mg (dvi injekcijos per vieną parą) pradinė dozė, vėliau – po 40 mg kas antrą savaitę pradedant praėjus vienai savaičiai po pradinės dozės. Jūs turite leisti Hulio tokį laikotarpį, kiek Jums lieps gydytojas.

Neinfekcinio uveito atveju vartojant Hulio gali būti vartojami kortikosteroidai ar kiti vaistai, veikiantys imuninę sistemą. Hulio taip pat galima vartoti vieną.

Vaikai ir paaugliai, sergantys lėtiniu neinfekciniu uveitu

2–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys mažiau nei 30 kg:

įprastinė Hulio dozė yra 20 mg kas antrą savaitę kartu su metotreksatu.

Jūsų vaiko gydytojas taip pat gali skirti 40 mg pradinę dozę, kuri gali būti vartojama likus savaitei iki įprastinės rekomenduojamos dozės vartojimo pradžios.

2–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys 30 kg ir daugiau:

įprastinė Hulio dozė yra 40 mg kas antrą savaitę kartu su metotreksatu.

Jūsų vaiko gydytojas taip pat gali skirti 80 mg pradinę dozę, kuri gali būti vartojama likus savaitei iki įprastinės rekomenduojamos dozės vartojimo pradžios.

Pacientai, kuriems paskirta mažesnė nei 40 mg dozė, turėtų vartoti Hulio 20 mg injekcinį tirpalą užpildytame švirkšte arba Hulio 40 mg/0,8 ml injekcinį tirpalą flakone (galima įsigyti iš vaistininko).

Vartojimo metodas ir būdas

Hulio vartojamas leidžiant po oda (poodinė injekcija).

Išsamūs nurodymai, kaip leisti Hulio, pateikiami skyriuje „Vartojimo instrukcija“.

Ką daryti pavartojus per didelę Hulio dozę?

Jei atsitiktinai Hulio leidote 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 Hulio

Jei pamiršote suleisti vaistą, kitą Hulio dozę leiskite iš karto prisiminę. Kitą dozę leiskite tą dieną, kuri nustatyta pagal pradinį dozavimo režimą, neatsižvelgdami į tai, kad buvote pamiršę dozę.

Nustojus vartoti Hulio

Jeigu nusprendėte nutraukti Hulio vartojimą, aptarkite tai su savo gydytoju. Nutraukus gydymą gali vėl pasireikšti Jūsų simptomai.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Dauguma šių reiškinių yra nesunkūs ar vidutinio sunkumo. Tačiau kai kurie jų gali būti sunkūs ir juos reikia skubiai gydyti.

Šalutiniai poveikiai gali pasireikšti praėjus 4 mėnesiams ar ilgiau po paskutiniosios Hulio injekcijos.

Nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos, jei pastebėjote tokius alerginės reakcijos ar širdies nepakankamumo požymius:

- sunkų išbėrimą, dilgėlinę;
- patinusį veidą, plaštakas ar pėdas;
- pasunkėjusį kvėpavimą ar rijimą;
- dusulį, pasireiškiantį fizinio aktyvumo metu arba gulantis, arba tinstant pėdoms;
- išblyškimą, galvos svaigimą, užsitęsusį karščiavimą, labai lengvai atsirandančias mėlynes ar kraujavimą.

Kuo greičiau praneškite gydytojui, jeigu pastebėjote šių reiškinių:

- infekcijos požymių ir simptomų, pvz., karščiavimą, negalavimą, žaizdas, dantų problemas, deginimą šlapinantis, silpnumo ar nuovargio pojūtį arba kosulį;
- nervinių sutrikimų simptomų, pvz., dilgčiojimą, tirpimą, vaizdo dvejinimąsi arba rankos ar kojų silpnumą;
- odos vėžio požymių, pvz., guzelį ar atvirą žaizdą, kuri neužgyja;
- požymių ir simptomų, leidžiančių manyti apie kraujo ligas: užsitęsusį karščiavimą, mėlynių atsiradimą, kraujavimą, blyškumą.

Aukščiau išvardyti požymiai ir simptomai gali rodyti žemiau išvardytus šalutinio poveikio reiškinius, pastebėtus vartojant adalimumabą.

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- injekcijos vietos reakcijos (įskaitant skausmą, tinimą, paraudimą ar niežulį);
- kvėpavimo takų infekcijos (įskaitant peršalimą, slogą, sinusų infekciją, gerklės uždegimą, pneumoniją);
- nenormalūs kraujo tyrimo rezultatai;
- galvos skausmas;
- pilvo skausmas;

- pykinimas ir vėmimas;
- išbėrimas;
- kaulų ir raumenų skausmas.

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- sunkios infekcijos (įskaitant kraujo užkrėtimą ir gripą);
- žarnyno infekcijos (įskaitant gastroenteritą);
- odos infekcijos (įskaitant celiulitą ir juostinę pūslelinę);
- ausų infekcijos;
- burnos infekcijos (įskaitant dantų infekcijas ir pūslelinę);
- lytinių takų infekcijos;
- šlapimo takų infekcijos;
- grybelinės infekcijos;
- sąnarių infekcijos;
- gerybiniai augliai;
- odos vėžys;
- lengvos 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 / akių voko uždegimas ar tinimas;
- *vertigo* (galvos svaigimo ar sukimosi pojūtis);
- greito širdies plakimo jautimas;
- aukštas kraujo spaudimas;
- odos paraudimas;
- hematomos (kraujo susikaupimas ne kraujagyslėje);
- kosulys;
- astma;
- dusulys;
- kraujavimas iš virškinimo trakto;
- nevirškinimas, pilvo pūtimas, rėmuo;
- rūgštingumas / gastroezofaginis refliuksas;
- sausumo sindromas (įskaitant akių ir burnos sausumą);
- kraujosruvos;
- niežintis išbėrimas;
- niežulys, odos uždegimas (įskaitant egzemą);
- padidėjęs prakaitavimas;
- kojų ir rankų nagų lūžinėjimas;
- plaukų slinkimas;
- naujai atsiradusi psoriazė ar psoriazės paūmėjimas (raudona, sluoksniuota oda);
- raumenų spazmai;
- kraujas šlapime;
- inkstų problemos;
- krūtinės skausmas;
- edema (patinimas);
- karščiavimas;
- trombocitų kiekio sumažėjimas, dėl ko padidėja kraujavimo ir mėlynių rizika;
- lėtas žaizdų gijimas.

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- 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);
- melanoma;
- limfoma (limfinės sistemos vėžys);
- imuninės sistemos sutrikimai, kurie gali pažeisti plaučius, odą ir limfmazgius (dažniausiai pasireiškiantys kaip būklė, vadinama sarkoidoze);
- vaskulitas (kraujagyslių uždegimas);
- tremoras (drebulys);
- neuropatija (nervų pažeidimas);
- insultas;
- klausos netekimas, zvimbimas ausyse;
- nereguliarus širdies ritmas;
- plaučių ligos, dėl kurių gali būti sunku kvėpuoti (įskaitant uždegimą);
- plaučių embolija (plaučių arterijos užsikimšimas);
- per daug skysčio aplink plaučius;
- kasos uždegimas;
- sunkumas ryjant;
- tulžies pūslės uždegimas, tulžies akmenligė;
- kepenų suriebėjimas (riebalų susidarymas kepenų ląstelėse);
- naktinis prakaitavimas;
- randėjimas;
- nenormalus raumenų silpnumas;
- sisteminė raudonoji vilkligė (įskaitant odos, širdies, plaučių, sąnarių ir kitų organų sistemų uždegimą);
- miego sutrikimai;
- impotencija;
- uždegimai.

Reti (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1000 žmonių):

- leukemija (vėžys, pažeidžiantis kraują ir kaulų čiulpus);
- sunki alerginė reakcija su šoku;
- išsėtinė sklerozė;
- nervų sutrikimai (tokie kaip akies optinio nervo uždegimas ir *Guillain-Barre* sindromas, kuris sąlygoja raumenų silpnumą, nenormalius jutimus, dilgčiojimą rankose ir viršutinėje kūno dalyje);
- miokardo infarktas (širdies darbo sustojimas);
- plaučių fibrozė (plaučių audinio surandėjimas);
- žarnyno perforacija (skylė / plyšimas žarnoje);
- hepatitas (kepenų uždegimas);
- hepatito B pakartotinis suaktyvėjimas;
- autoimuninis hepatitas (savo organizmo imuninės sistemos sukeltas kepenų uždegimas);
- odos vaskulitas (odos kraujagyslių uždegimas);
- Stiveno-Džonsono (Stevens-Johnson) sindromas;
- veido edema (veido patinimas), susijęs su alergine reakcija;
- uždegiminis odos bėrimas;
- į vilkligę panašus sindromas;
- angioneurozinė edema (lokalus odos patinimas);
- lichenoidinė odos reakcija (rausvai violetinis, niežtintis bėrimas).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- hepatospleninė T-ląstelių limfoma (retas kraujo vėžys);
- 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;
- pablogėjęs odos išbėrimas su raumenų silpnumu;
- padidėjęs kūno svoris (daugumos pacientų svorio padidėjimas buvo mažas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), 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 Hulio

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės // dėžutės po „EXP“ („Tinka iki“) nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinka 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 reikia (pvz., Jūs keliaujate), vienas Hulio užpildytas švirkštiklis gali būti laikomas kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C) daugiausia 8 savaites – užtikrinkite, kad jis būtų apsaugotas nuo šviesos.

Kai tik išimtas iš šaldytuvo švirkštiklis laikomas kambario temperatūroje, **jis privalo būti suvartotas per 8 savaites 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.

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

Hulio sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra adalimumabas.
- Pagalbinės medžiagos yra mononatrio glutamatas, sorbitolis, metioninas, polisorbato 80, vandenilio chlorido rūgštis ir injekcinis vanduo (žr. 2 skyrių „Hulio sudėtyje yra natrio, sorbitolio ir polisorbato 80“).

Hulio išvaizda ir kiekis pakuotėje

Hulio 40 mg injekcinis tirpalas (injekcija) užpildytame švirkštiklyje tiekiamas kaip sterilus 40 mg adalimumabo, ištirpinto 0,8 ml, skaidrus ar šiek tiek opalinis, bespalvis ar blyškus rusvai geltonas tirpalas.

Hulio užpildytas švirkštiklis pagamintas iš plastiko su kamščiu ir adata su adatos dangteliu. Kiekvienoje pakuotėje yra 1, 2, 4 arba 6 užpildyti švirkštikliai bei, atitinkamai, 2, 2, 4 arba 6 alkoholiu suvilgyti tamponai.

Kiekvienoje pakuotėje yra 1, 2, 4 arba 6 užpildyti švirkštikliai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Hulio taip pat gali būti tiekiamas flakone, skirtame vartoti vaikams, arba užpildytame švirkšte.

Registruotojas

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN
Airija D13 R20R

Gamintojas

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Airija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV

Tél/Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Тел: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH

Tel: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY

Tlf: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH

Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Tel: 0080008250910

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ

I.K.E

Τηλ.: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.

Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S

Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH

Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY

Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.

Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Τηλ: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Tel: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Tél/Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Tel.: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Tel.: 0080008250910

Nederland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY

Tlf: +47 800 62 671

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH

Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.

Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Tel: 0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH

Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY

Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY

Tel: 0080008250910

Latvija
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio) mėn.}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Vartojimo instrukcija

Atidžiai perskaitykite nurodymus ir nuosekliai jų laikykitės. Jūsų gydytojas, slaugytoja ar kitas sveikatos priežiūros specialistas pirmiausia parodys, kaip švirkšti naudojant Hulio užpildytą švirkštiklį. Jei ko nors nesuprantate, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

Nesistenkite švirkšti vaisto patys, kol nesate tikri, kad supratote, kaip paruošti ir atlikti injekciją. Tik gerai išmokę, vaisto galite švirkštis patys arba jį gali švirkšti kitas, tai gebantis asmuo, pvz., šeimos narys arba prižiūrintis asmuo.

Kiekvienas užpildytas švirkštiklis skirtas naudoti tik vieną kartą; jame yra viena 40 mg adalimumabo dozė.

Hulio tirpalo negalima maišyti su jokiais kitais vaistais.

Kad prisimintumėte, kurią (-ias) savaitės dieną (-as) Hulio turėtų būti švirkščiamas, gali būti naudinga tai pasižymėti kalendoriuje arba dienoraštyje.

Prieš pradėdami

Būdami ramioje vietoje, ant gerai apšviesto, švaraus ir plokščio darbo paviršiaus sudėkite visus reikmenis, kurių reikės norint susišvirkšti ar injekcijai atlikti.

Jums reikės:

- 1 užpildyto švirkštiklio;
- 1 alkoholiu suvilgyto tampono (nėra Hulio pakuotėje);
- 1 talpyklos, skirtos aštrioms atliekoms (nėra Hulio pakuotėje);
- 1 marlės tampono arba vatos rutuliuko (nėra Hulio pakuotėje).

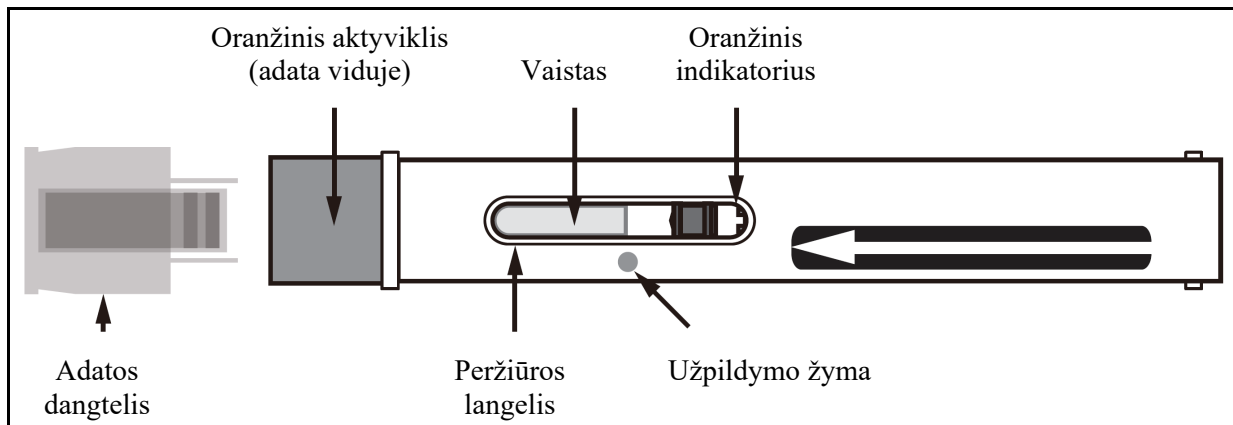
Jei neturite visų reikmenų, kreipkitės į savo slaugytoją arba vaistininką.

Užpildyto švirkštiklio paruošimas

Užpildyti švirkštikliai turi būti laikomi šaldytuve (2 °C – 8 °C temperatūroje).

- Išimkite vieną švirkštiklį iš šaldytuvo bent 30 minučių prieš ketindami jį naudoti, kad turinys pasiektų kambario temperatūrą.
 - Švirkštikliui sušildyti NENAUDOKITE kitų šilumos šaltinių, tokių kaip mikrobangų krosnelė ar karštas vanduo.
 - Švirkštikliui sušilus iki kambario temperatūros NEDĖKITE jo atgal į šaldytuvą.
- Pažiūrėkite į tinkamumo laiką, kuris nurodytas ant švirkštiklio.
 - NENAUDOKITE švirkštiklio, jei jo tinkamumo laikas baigėsi.

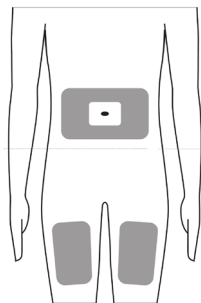
- Patikrinkite peržiūros langelį, kad įsitikintumėte, jog vaistas yra ties užpildymo žyma ar netoli jos (gali tekti švelniai papurtyti) ir skystis yra skaidrus, bespalvis ir jame nėra dalelių.
 - NENAUDOKITE švirkštiklio, jei vaistas nėra netoli užpildymo žymos.
 - NENAUDOKITE švirkštiklio, jei tirpalas yra drumstas, pakeitęs spalvą ar turi dalelių.



Injekcijos žingsniai

Kiekvieną kartą, kai naudojate Hulio užpildytą švirkštiklį, atidžiai atlikite toliau nurodytus veiksmus.

1 žingsnis. Pasirinkite ir paruoškite injekcijos vietą



Pilvas ar šlaunys

Hulio užpildytas švirkštiklis skirtas injekcijai po oda. Jis turėtų būti švirkščiamas į šlaunį arba pilvą.

Kiekvieną kartą reikia keisti injekcijos vietą ir švirkšti bent 3 cm atstumu toliau nuo ankstesnės injekcijos vietos.

Jei švirkščiate į pilvą, pasirinkite vietą mažiausiai 5 cm atstumu nuo bambos.

- NEŠVIRKŠKITE į odą, kuri yra paraudusi, sukietėjusi, nubrozdinga ar jautri.
- NEŠVIRKŠKITE į randus ar strijas.
- Jei sergate psoriaze, NEŠVIRKŠKITE į iškilusias, sustorėjusias, paraudusias ar pleiskanojančias odos vietas ar pažeidimus.
- NEŠVIRKŠKITE per drabužius. Atraitokite visus drabužius, kurie gali trukdyti pasiekti injekcijos vietą.

2 žingsnis. Nusiplaukite rankas

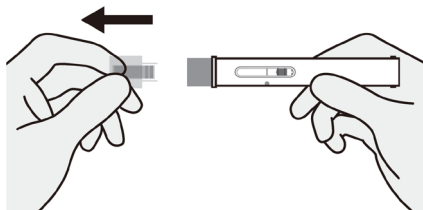
Nusiplaukite rankas su muilu ir vandeniu.

3 žingsnis. Paruoškite injekcijos vietą

Nuvalykite odą pasirinktoje injekcijos vietoje su alkoholiu suvilgytu tamponu.

- Palaukite, kol ji išsausės savaime, nepūskite norėdami išdžiovinti.
- Daugiau **NELIESKITE** šios vietos iki injekcijos.

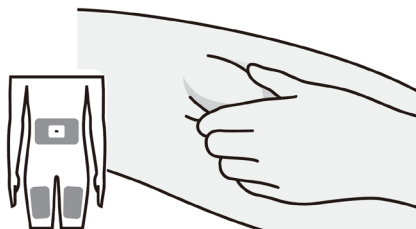
4 žingsnis. Nuimkite švirkštiklio gaubtelį



Patraukite adatos dangtelį tiesiai nuo švirkštiklio. Iš adatos gali ištekti keli lašai skysčio, tai yra normalu. Taip pat normalu matyti oro burbuliukų.

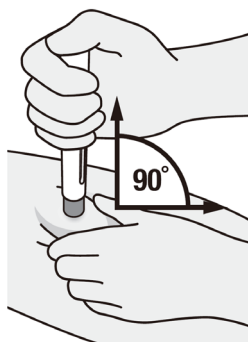
- **NENUIMKITE** adatos dangtelio tol, kol būsite pasiruošę švirkšti.
- Traukite adatos dangtelį tiesiai nuo švirkštiklio, dangtelio **NESUKITE**.
- **NEUŽDENKITE** adatos dangtelio iš naujo, **NELIESKITE** adatos pirštais ir **NELEISKITE** adatai nieko paliesti.
- Oranžinio aktyvuklio pirštais **NELIESKITE** (iš ten išlenda adata).
- Švirkštiklio **NENAUDOKITE**, jei jis buvo nukritęs ant kieto paviršiaus. Švirkštiklio viduje esančios dalys gali būti pažeistos.
- **NENAUDOKITE** švirkštiklio, jei trūksta adatos dangtelio arba jis netvirtai pritvirtintas.

5 žingsnis. Suspauskite ir laikykite injekcijos vietą



Švelniai suspauskite injekcijos vietą, kad sudarytumėte iškilimą, ir tvirtai jį laikykite.

6 žingsnis. Priglauskite švirkštiklį



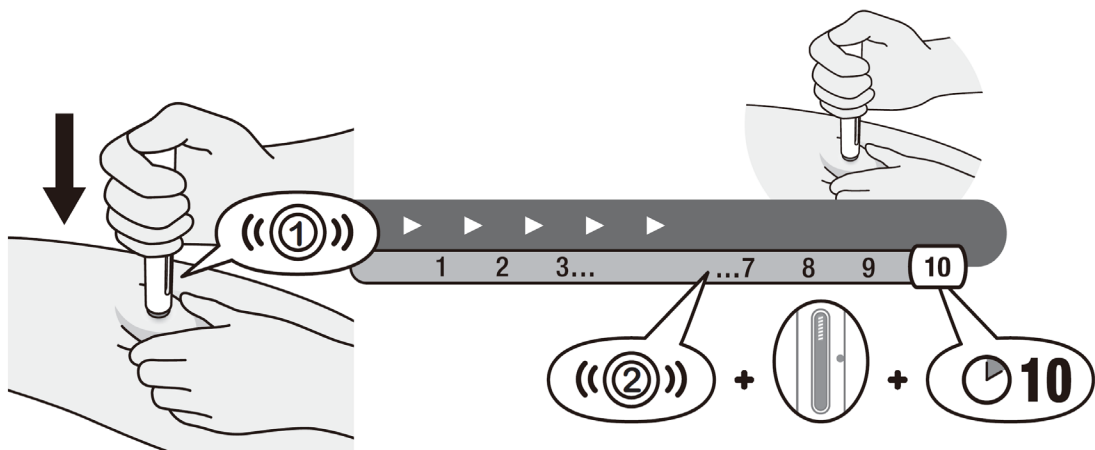
Priglauskite oranžinio aktyvuklio galiuką prie injekcijos vietos.

Laikykite švirkštiklį 90° kampu į injekcijos vietą taip, kad matytumėte peržiūros langelį.

Būkite atsargūs glausdami švirkštiklį, kad adata nepataikytų į injekcijos vietą laikančius pirštus.

7 žingsnis. Pradėkite injekciją

8 žingsnis. Laikykite nuspaudę iki 2-o „klik“ garso ir 10 sekundžių



7 žingsnis

Tvirtai spauskite švirkštiklio korpusą į injekcijos vietą, kad suaktyvintumėte oranžinį aktyvklį ir pradėtumėte injekciją.

Toliau laikykite nuspaudę, kai išgirsite pirmą „klik“ garsą. Šis pirmasis „klik“ garsas reiškia injekcijos pradžią.

Peržiūros langelyje oranžinis indikatorius slinksis rodydamas injekcijos eigą.

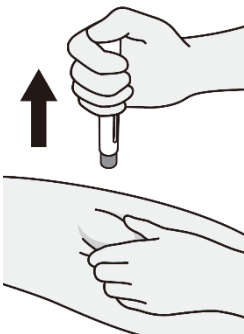
- Švirkšdami švirkštiklio NEJUDINKITE, NEKREIPKITE ar NESUKITE.

8 žingsnis

Toliau laikykite švirkštiklio korpusą prispaustą prie injekcijos vietos, kol įvyks vienas ar visi iš šių įvykių:

- išgirstamas antrasis „klik“ garsas,
- praeina 10 sekundžių,
- oranžinis indikatorius sustoja ir visiškai užpildo peržiūros langelį.

9 žingsnis. Užbaikite injekciją, ištraukite švirkštiklį



Ištraukite švirkštiklį tiesiai iš injekcijos vietos.

Jei po injekcijos jos vietoje atsiranda silpnas kraujavimas, toje vietoje kelias sekundes lengvai paspaudę palaikykite marlės arba vatos rutuliuką – injekcijos vietos NETRINKITE. Jei reikia, injekcijos vietą užklijuokite pleistru.

10 žingsnis. Išmeskite švirkštiklį ir dangtelį

Panaudotą švirkštiklį ir dangtelį išmeskite į patvirtintą aštrių atliekų talpyklą.

Pasitarkite su savo sveikatos priežiūros paslaugų teikėju, kaip tinkamai išmesti užpildytą aštrių atliekų talpyklą.

- Švirkštiklio pakartotinai NENAUDOKITE.
- Adatos iš naujo dangteliu NEUŽDENKITE.
- Aštrių atliekų talpyklos NEIŠMESKITE į buitinėms atliekoms skirtą konteinerį.
- Panaudotų aštrių daiktų talpyklos NEPERDIRBKITE.
- Aštrių daiktų talpyklą visada laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

