

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Humira 20 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

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

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje šio vaistinio preparato 20 mg dozėje yra 0,2 mg polisorbato 80.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija).

Skaidrus bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Jaunatvinis idiopatinis artritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas

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

Su entezitu susijęs artritas

Humira 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

Humira 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

Humira 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

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

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

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

Dozavimas

Vaikų populiacija

Jaunatvinis idiopatinis artritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas nuo 2 metų amžiaus

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

1 lentelė. Humira dozavimas pacientams, sergantiems jaunatviniu idiopatinio poliartritu

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

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

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

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

Su entezitu susijęs artritas

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

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

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

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

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

Plokštelinė psoriazė vaikams

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

3 lentelė. Humira dozavimas vaikams, sergantiems plokšteline psoriaze

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

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

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

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

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

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

Krono liga vaikams

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

4 lentelė. Humira dozavimas pacientams, sergantiems Krono liga

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

Pacientams, kuriems nepasireiškia atsakas, gali būti naudinga padidinti dozę:

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

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

Humira nėra skirtas jaunesniems kaip 6 metų amžiaus vaikams vartoti šiai indikacijai

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

Vaikų uveitas

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

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

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

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

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

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

Inkstų ir (arba) kepenų funkcijos sutrikimas

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

Vartojimo metodas

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

Humira tiekiamas kitokio stiprumo ir kitokiuose prietaisuose.

4.3 Kontraindikacijos

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

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

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

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

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

Infekcijos

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

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

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

Sunkios infekcijos

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

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

Tuberkuliozė

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

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

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

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

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

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

Apie profilaktinį prieštuberkuliozinį gydymą taip pat reikia pagalvoti prieš pradedant Humira 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, Humira gydytiems pacientams pasitaikė tuberkuliozės reaktyvacijos atvejų. Kai kuriems pacientams, kurie buvo sėkmingai gydyti dėl aktyvios tuberkuliozės, gydant Humira, tuberkuliozė išsivystė vėl.

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

Kitos oportunistinės infekcijos

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

Jei pacientui pasireiškia tokie požymiai ir simptomai, kaip karščiavimas, bendras negalavimas, svorio kritimas, prakaitavimas, kosulys, dusulys ir (arba) plaučių infiltratai ar kitos rimtos sisteminės ligos su ar be šoko, reikia įtarti invazinę grybelinę infekciją ir nedelsiant nutraukti gydymą Humira. 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 Humira, lėtiniais viruso nešiotojams (t.y. turintiems paviršinį antigeną), pasitaikė hepatito B reaktyvacijos atvejų. Kai kurie atvejai baigėsi mirtimi. Prieš pradedant gydyti Humira, 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 Humira, 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 Humira reikia nutraukti ir pradėti veiksmingą priešvirusinį gydymą bei atitinkamą palaikomąjį gydymą.

Neurologiniai reiškiniai

TNF antagonistai, įskaitant ir Humira, 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 Humira pacientams, kuriems yra ar neseniai atsirado demielinizuojančių centrinės ar periferinės nervų sistemos sutrikimų; pasireiškus kuriam nors iš šių sutrikimų, reikia apsvarstyti Humira vartojimo nutraukimą. Yra žinomas ryšys tarp vidurinio uveito ir demielinizuojančių centrinės nervų sistemos sutrikimų. Pacientams, sergantiems neinfekciniu viduriniu uveitu, prieš pradedant gydymą Humira 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 Humira vartojimu susijusių sunkių alerginių reakcijų. Taip pat klinikinių tyrimų metu nedažnai pasitaikė nesunkių alerginių reakcijų, susijusių su Humira vartojimu. Tyrimo metu buvo pranešimų apie sunkias alergines reakcijas, įskaitant anafilaksiją, susijusias su Humira vartojimu. Pasireiškus anafilaksinei ar kitokiai sunkiai alerginei reakcijai, Humira vartojimą nedelsiant nutraukti ir pradėti atitinkamai gydyti.

Imunosupresija

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

Piktybiniai navikai ir limfoproliferaciniai sutrikimai

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

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

Vaistui 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 Humira vartojimu susijusių, hepatospleninės T-ląstelių limfomos atvejų pasireiškė jauniems suaugusiems pacientams, kurie uždegiminei žarnų ligai gydyti kartu vartojo azatioprino ar 6-merkaptopurino. Reikia gerai apsvarstyti galimą pavojų kartu skiriant Humira su azatioprinu ar 6-merkaptopurinu. Humira gydomiems pacientams atmesti hepatospleninės T-ląstelių limfomos atsiradimo rizikos negalima (žr. 4.8 skyrių).

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

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

Tiriamąjį klinikinį tyrimą metu, kuriame buvo vertinamas kito TNF-antagonisto infliksimabo naudojimas pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkia lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) forma, buvo gauta pranešimų apie didesnę piktybinių navikų, dažniausiai plaučių ar galvos bei kaklo srities, atvejų skaičių tarp infliksimabu gydytų pacientų, lyginant juos su kontrolinės grupės pacientais. Visi pacientai daug rūkė. Todėl sergantiesiems LOPL, o taip pat pacientams, kuriems dėl dažno rūkymo yra didesnė rizika atsirasti piktybiniais navikams, reikia atsargiai skirti bet kurį 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 aplastinę anemiją, gydant TNF-antagonistais. Gydant Humira buvo stebima nepageidaujamų reiškinų hematologinėje sistemoje, įskaitant ir mediciniškai reikšmingą citopeniją (pvz., trombocitopeniją, leukopeniją). Visiems pacientams, vartojantiems Humira, reiktų patarti, kad jie skubiai kreiptųsi į gydytoją tuo atveju, jei jiems atsirastų įtariamų kraujo diskrazijų požymių ar simptomų (pvz., užsitęsęs karščiavimas, mėlynių atsiradimas, kraujavimas, blyškumas). Gydymą Humira 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 stebimas su 226 suaugusiais asmenimis, sergančiais reumatoidiniu artritu, kurie buvo gydomi adalimumabu arba placebo, atlikto tyrimo metu. Nėra duomenų apie antrinę infekcijos perdavimą su gyvomis vakcinomis Humira gydomiems pacientams.

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

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

Stazinis širdies nepakankamumas

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

Autoimuniniai procesai

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

Biologinių LMARV ar TNF antagonistų vartojimas kartu

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

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

Chirurgija

Yra mažai chirurginių procedūrų saugumo patirties pacientams, gydomiems Humira. Jeigu yra suplanuota chirurginė procedūra, reikėtų atkreipti dėmesį į ilgą adalimumabo pusinės eliminacijos periodą. Pacientas, vartojantis Humira, 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 saugumo patirties pacientams, kuriems vartojant Humira, 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 Humira vartojimas susiaurėjimų nesukelia ir nepasunkina.

Senyvi pacientai

Sunkių infekcinių susirgimų dažnis tarp Humira 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

Kiekvienoje šio vaistinio preparato 20 mg dozėje yra 0,2 mg polisorbato 80. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Humira buvo tirtas pacientams, sirgusiems reumatoidiniu artritu, jaunatviniu idiopatininiu poliartritu ir psoriaziniu artritu ir vartojusiems jį monoterapijai bei kartu su metotreksatu. Lyginant su Humira monoterapija, antikūnų susidarė mažiau, kai šio vaisto buvo vartojama kartu su metotreksatu. Kai Humira buvo vartojamas be metotreksato, susidarė daugiau antikūnų, padidėjo adalimumabo klirensas ir sumažėjo jo efektyvumas (žr. 5.1 skyrių).

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

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterys turi vartoti adekvačią kontracepciją nėštumui išvengti Humira vartojimo metu ir dar mažiausiai 5 mėnesius po paskutiniosios šio vaisto 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 Humira galima vartoti žindymo laikotarpiu.

Vaisingumas

Ikiklinikinių duomenų apie adalimumabo poveikį vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Humira gali nežymiai veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Galvos sukimasis ir regos sutrikimas gali atsirasti vartojant Humira (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Iki 60 mėnesių trukmės ar ilgesnių kontroliuojamų pagrindinių tyrimų ir atviros fazės tyrimų metu Humira 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 AS požymių), psoriazinio artritu, Krono liga, opiniu kolitu, psoriaze, supūliavusiu hidradenitu ir uveitu. Į pagrindinius kontroliuojamus tyrimus buvo įtraukti 6089 pacientai, gavę Humira, ir 3801 pacientai, gydyti placebo ar aktyviu palyginamuoju preparatu kontroliuojamojo periodo metu.

Dvigubai koduotos kontroliuojamos pagrindinių tyrimų dalies metu dėl nepageidajamų reiškinių gydymą nutraukė 5,9 % Humira 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 Humira buvo gauta pranešimų apie sunkias nepageidaujamas reakcijas. Naviko nekrozės faktoriaus (TNF) antagonistai, tokie kaip Humira, paveikia imuninę sistemą, ir jų vartojimas gali turėti įtakos organizmo gynybai prieš infekciją ir vėžį.

Vartojant Humira taip pat buvo gauta pranešimų apie mirtinas ir gyvybei pavojingas infekcijas (įskaitant sepsį, oportunistines infekcijas ir tuberkuliozę), hepatito B (HBV) reaktyvaciją ir įvairias piktybines ligas (įskaitant leukemiją, limfomą ir hepatospleninę T-ląstelių limfomą [HSTCL]).

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

Vaikų populiacija

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

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau pateiktas nepageidaujamų reakcijų sąrašas yra pagrįstas klinikinių tyrimų patirtimi bei patirtimi, įgyta 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“ nurodo, kad daugiau informacijos yra pateikiama 4.3, 4.4 ir 4.8 skyriuose.

6 lentelė
Nepageidaujamas poveikis

<u>Organų sistemų klasė</u>	<u>Dažnis</u>	<u>Nepageidaujama reakcija</u>
Infekcijos ir infestacijos*	Labai dažnas	Kvėpavimo takų infekcijos (įskaitant viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų infekciją, pneumoniją, sinusitą, faringitą, nazofaringitą ir <i>herpes</i> viruso sukeltą pneumoniją)
	Dažnas	Sisteminės infekcijos (įskaitant sepsį, kandidamikozę ir gripą), virškinimo trakto infekcijos (įskaitant virusinį gastroenteritą), odos ir minkštųjų audinių infekcijos (įskaitant paronichiją, celiulitą, impetigo, nekrotizuojantį fasciitą 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 nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)*	Dažnas	Odos vėžys išskyrus melanomą (įskaitant bazalinių ląstelių karcinomą ir plokščialąstelinę karcinomą), gerybinė neoplazma
	Nedažnas	Limfoma**, dauginė organų neoplazma (įskaitant krūtų vėžį, plaučių vėžį ir skydliaukės neoplazmą), melanoma**
	Retas	Leukemija ¹⁾
	Dažnis nežinomas	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, dehidracija
Psichikos sutrikimai	Dažnas	Nuotaikos svyravimai (įskaitant depresiją), nerimas, nemiga
Nervų sistemos sutrikimai*	Labai dažnas	Galvos skausmas
	Dažnas	Parestezijos (įskaitant hipesteziją), migrena, nervinių šaknelių užspaudimas
	Nedažnas	Galvos smegenų kraujagyslių sutrikimas ¹⁾ , tremoras, neuropatija
	Retas	Išsėtinė sklerozė, mielininio dangalo sutrikimai (pvz., optinis neuritas, <i>Guillain-Barre</i> sindromas) ¹⁾
Akių sutrikimai	Dažnas	Regėjimo blogėjimas, konjunktyvitas, blefaritas, akių tinimas
	Nedažnas	Dvejinimasis akyse

Ausies ir labirinto sutrikimai	Dažnas	Svaigulys
	Nedažnas	Kurtumas, spengimas ausyse
Širdies sutrikimai*	Dažnas	Tachikardija
	Nedažnas	Miokardo infarktas ¹⁾ , aritmija, kongestinis širdies nepakankamumas
	Retas	Širdies sustojimas
Kraujagyslių sutrikimai	Dažnas	Hipertenzija, karščio 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
	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>angl. Stevens-Johnson</i>) sindromas, ¹⁾ angioneurozinė edema ¹⁾ , odos vaskulitas ¹⁾ lichenoidinė odos reakcija ¹⁾
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažnis nežinomas	Dermatomiozito simptomų pablogėjimas ¹⁾
	Labai dažnas	Kaulų ir raumenų skausmai
	Dažnas	Raumenų spazmai (įskaitant kraujo kreatinfosfokinazės kiekio padidėjimą)
	Nedažnas	Rabdomiolizė, sisteminė raudonoji vilkligė
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Retas	Į vilkligę panašus sindromas ¹⁾
	Dažnas	Inkstų funkcijos nepakankamumas, hematurija
	Nedažnas	Naktinis šlapinimasis
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Nedažnas	erekcijos sutrikimas

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai*	Labai dažnas	Injekcijos vietos reakcija (įskaitant injekcijos vietos eritemą)
	Dažnas	Krūtinės skausmas, edema, karščiavimas ¹⁾
	Nedažnas	Uždegimas
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 testinius 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 testinius 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 Humira kas antrą savaitę, atitiko žinomą Humira saugumo charakteristiką.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Injekcijos vietos reakcijos

Pagrindinių kontroliuojamų suaugusiųjų ir vaikų tyrimų metu 12,9 % Humira 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 vaisto vartojimo nutraukti nereikėjo.

Infekcijos

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

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

Kontroliuojamų ir atviros fazės suaugusiųjų ir vaikų tyrimų, atliktų su Humira, metu buvo stebėtos sunkios infekcijos (įskaitant mirtinas infekcijas, kurios pasitaikė retai), tarp jų buvo stebimi tuberkuliozės atvejai (įskaitant miliarinę ir ekstrapulmoninės lokalizacijos tuberkuliozę) ir invazinės oportunistinės infekcijos (pvz., diseminuota ar ekstrapulmoninė histoplazmozė, blastomikozė, 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 Humira tyrimą su jaunatviniu idiopatinio artritu (jaunatviniu idiopatinio poliartritu ir su entezitu susijusiu artritu) sergančiais pacientais, piktybinių navikų nebuvo stebėta 249 pediatrijams pacientams, per 655,6 paciento metus. Be to, Humira tyrimų vaikams, sergantiems Krono liga, metu nebuvo stebėta jokių piktybinių susirgimų 192 vaikams per 498,1 paciento metus. Humira tyrimo su vaikais, sergančiais lėtine plokšteline psoriaze, metu 77 pacientams vaikams per 80,0 paciento metų nebuvo stebėta jokių piktybinių ligų. Humira tyrimų vaikams, sergantiems uveitu, metu nebuvo stebėta jokių piktybinių susirgimų 60 vaikų per 58,4 pacientų - metų.

Vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu reumatoidiniu artritu, ankilozuojančiu spondilitu ašiniu spondiloartritu be radiologinių AS požymių, psoriazinio artritu, psoriaze, supūliavusiu hidradenitu, Krono liga, opiniu kolitu ir uveitu sergantys suaugę pacientai dalyvavo pagrindiniuose bent 12 savaičių trukmės Humira tyrimuose, kurių kontroliuojamųjų dalių metu stebėtas nelimfominių piktybinių navikų ir nemelanominio odos vėžio dažnis buvo (95 % pasikliautinis intervalas) 6,8 (4,4; 10,5) per 1000 paciento metų, tarp 5291 Humira gydomų pacientų, lyginant su dažniu 6,3 (3,4; 11,8) per 1000 paciento gyvenimo metų tarp 3444 kontrolinės grupės pacientų (vidutinė gydymo Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira gydytų pacientų ir 0,6 (0,1; 4,5) per 1000 paciento metų tarp kontrolinės grupės pacientų.

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

Įdiegus vaistą 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 vaistas 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 testai dėl autoantikūnų buvo neigiami, po 24 savaičių 11,9 % vartojusių Humira ir 8,1 % vartojusių placebo ir aktyvią kontrolę nustatyti teigiami autoantikūnų titrai. Visų reumatoidinio artrito ir psoriazinio artrito tyrimų metu dviems pacientams iš 3 441 vartojusio Humira 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 Humira klinikinių tyrimų metu reumatoidiniu ir psoriazinu artritu sergantiems pacientams, kurių liga buvo kontroliuojama nuo 4 iki 104 savaičių, ALT koncentracijos padidėjimas $\geq 3 \times \text{VNR}$ pasireiškė 3,7 % Humira gydytų pacientų ir 1,6 % kontroliniu metodu gydytų pacientų.

Kontroliuojamuose III fazės Humira tyrimuose su 4-17 metų pacientais, sergančiais jaunatviniu idiopatinu poliartritu, ir 6-17 metų pacientais, sergančiais su entezitu susijusiu artritu, ALT koncentracijos padidėjimas $\geq 3 \times \text{VNR}$ pasireiškė 6,1 % Humira 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 Humira tyrimuose pacientams, sergantiems jaunatviniu idiopatinu poliartritu, kurių amžius buvo nuo 2 iki < 4 metų.

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

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

Kontroliuojamų III fazės Humira 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 % Humira gydytų pacientų ir 1,8 % palyginamuoju metodu gydytų pacientų.

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

Kontroliuojamuose Humira 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 Humira arba placebo iki 80 savaičių, ekspozicijos medianai esant 166,5 dienos, kai buvo skiriama Humira, ir 105,0 dienos, kai buvo skiriamas placebo, nustatytas ALT padidėjimas, ≥ 3 kartus viršijantis viršutinę normos ribą, 2,4 % Humira 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 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 Humira kartu su azatioprinu / 6-merkaptopurinu, su piktybinėmis ligomis ir sunkiomis infekcijomis susijusių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis buvo didesnis nei skiriant vien Humira.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi

pranešti apie bet kokias įtariamąs nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu nepastebėta dozę ribojančio toksiškumo. Tirtos didžiausios kartotinės intraveninės 10 mg/kg dozės, kurios maždaug 15 kartų viršija rekomenduojamą dozę.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

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

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

Po gydymo Humira CRB koncentracijos greitas mažėjimas buvo stebimas jaunatviniu idiopatinio poliartritu, Krono liga, opiniu kolitu ir supūliavusiu hidradenitu sergantiems pacientams. Krono liga sergantiems pacientams buvo stebimas žarnyne esančių ląstelių, išskiriančių uždegiminius žymenis, skaičiaus sumažėjimas, įskaitant reikšmingą 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 Humira buvo tirtas daugiau kaip 3000 pacientų. Humira efektyvumas ir saugumas buvo vertinamas penkių randomizuotų dvigubai koduotų ir gerai kontroliuojamų tyrimų metu. Kai kurie iš jų buvo gydyti iki 120 mėnesių.

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

III RA tyrimo metu vertinta 619 pacientų (≥ 18 metų), kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus reumatoidinis artritas ir kuriems nebuvo adekvataus atsako į 12,5 – 25 mg metotreksato dozę arba, kurie netoleravo 10 mg dozės kas savaitę. Šiame tyrime dalyvavo 3 pacientų grupės. Pirmosios grupės pacientai gavo placebo injekcijas kas savaitę 52 savaites, antrosios – 20 mg Humira kas savaitę 52 savaites, o trečiosios – 40 mg Humira kas dvi savaites pakaitomis su placebo injekcijomis kitas savaites. Pasibaigus pirmosioms 52 savaitėms 457 pacientai buvo įtraukti į atvirą išplėstinės fazės tyrimą, kai 40 mg Humira / 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 vaistų nuo reumato, arba toliau tęsti paskirtą gydymą nuo reumato, jei mažiausiai 28 dienas šis gydymas nekeistas. Pacientai buvo gydyti metotreksatu, leflunomidu, hidroksichlorokvinu, sulfasalazinu ir (ar) aukso druskomis. Pacientai buvo atsitiktinai atrinkti vartoti 40 mg Humira 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 Humira 40 mg, skiriamo kas antrą savaitę / kartu su metotreksatu, Humira 40 mg, skiriamo kas antrą savaitę monoterapijai ir metotreksato monoterapijos veiksmingumas, sumažinant požymius ir simptomus bei sąnarių pakenkimo progresavimo greitį reumatoidinio artrito atveju per 104 savaites. Pasibaigus pirmosioms 104 savaitėms, 497 pacientai buvo įtraukti į atvirą tyrimo tęstinę fazę, kurios metu 10 metų kas antrą savaitę vartojo po 40 mg Humira.

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

ACR atsakas

Dalis Humira gydytų pacientų, kuriems stebėtas ACR 20, 50 ir 70 atsakas, buvo pastovi I, II ir III RA tyrimo metu. 40 mg dozės, vartotos kas antrą savaitę duomenys apibendrinti 7 lentelėje.

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

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

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

^b 40 mg Humira kas antrą savaitę.

^c MTX = metotreksatas.

****p<0,01 Humira 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 Humira kas antrą savaitę, 114 buvo tęsiamas gydymas Humira 5 metus po 40 mg kas antrą savaitę. Tarp jų, 86 (75,4 %) pacientai turėjo ACR 20 atsaką; 72 pacientai (63,2 %) turėjo ACR 50 atsaką; ir 41 pacientas (36 %) turėjo ACR 70 atsaką. Iš 207 pacientų, 81 buvo tęsiamas gydymas Humira 10 metų po 40 mg kas antrą savaitę. Tarp jų, 64 pacientai (79,0 %) turėjo ACR 20 atsaką; 56 pacientai (69,1 %) turėjo ACR 50 atsaką; o 43 pacientai (53,1 %) turėjo ACR 70 atsaką.

IV RA tyrimo metu pacientų, vartojusių Humira 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 Humira gydyti pacientai pasiekė statistiškai reikšmingą ACR 20 ir 50 atsaką lyginant su placebo, praėjus jau 1 – 2 savaitėms nuo gydymo pradžios.

V RA tyrimo su ankstyvu reumatoidiniu artritu sergančiais pacientais, kurie anksčiau nebuvo gydyti metotreksatu, metu, po gydymo Humira ir metotreksatu, buvo greitesnis ir reikšmingai stipresnis ACR atsakas, negu po metotreksato monoterapijos ir Humira monoterapijos 52-ąją savaitę, atsakas išliko iki 104-osios savaitės (žr. 8 lentelę).

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

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

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

52 savaitę 42,9 % pacientų, gavusių kombinuotą gydymą Humira / metotreksatu, pasiekė klinikinę remisiją (DAS 28 (CRB) <2,6), lyginant su 20,6 % pacientų, gavusių gydymą metotreksato monoterapija ir 23,4 % pacientų, gavusių gydymą Humira monoterapija. Kombinuotas gydymas Humira / metotreksatu buvo kliniškai ir statistiškai pranašesnis už gydymą metotreksato (p<0,001) ir Humira (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 Humira monoterapiją ar gydymą Humira / metotreksato deriniu, kurie perėjo į atvirojo tyrimo tęstinę fazę, 171 asmuo užbaigė 10 metų gydymą Humira. Buvo pranešta, kad 109 asmenys (63,7 %) iš jų 10-aisiais metais buvo remisijoje.

Rentgenologinis atsakas

III RA tyrimo metu, kur Humira 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. Humira / metotreksatu gydomiems pacientams šeštą ir dvyliką 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 Humira kas antrą savaitę buvo atlikti radiologiniai tyrimai. Iš jų, 48 pacientams nenustatyta struktūrinio pažeidimo progresavimo lyginant su pradiniais duomenimis, apibūdinamo, kaip 0,5 ar mažesnis modifikuoto BSI pokytis. Po 10 metų, 79 iš 207 pacientų, nuo pradžių gydytų Humira po 40 mg kas antrą savaitę, buvo tirti radiologiškai. Iš jų, 40 pacientų nebuvo stebėta struktūrinių pažeidimų progresavimo, lyginant su pradiniais duomenimis, modifikuotam BSI esant ≤ 0,5 ar mažiau.

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

	Placebas / MTX ^a	Humira / MTX 40 mg kas antrą savaitę	Placebas / MTX-Humira / 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 indeksas	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^ametotreksatas

^b95 % pasikliautinieji intervalai pokyčių rodiklių skirtumams tarp metotreksato ir Humira.

^cRemiantis analize

^dŠarninio tarpo susiaurėjimas

V RA tyrime rentgenologiškai buvo įvertinti struktūriniai šarnių 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)	Humira N = 274 (95 % pasikliautinis intervalas)	Humira / 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

^ap-reikšmė iš porinio metotreksato monoterapijos palyginimo su Humira / metotreksato kombinuotu gydymu, naudojant *Mann-Whitney U* testą.

^bp-reikšmė iš porinio Humira monoterapijos palyginimo su Humira / metotreksato kombinuotu gydymu, naudojant *Mann-Whitney U* testą.

^cp-reikšmė iš porinio Humira 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 Humira/metotreksatu grupėje (atitinkamai 63,8 % ir 61,2 %), lyginant su metotreksato monoterapija (atitinkamai 37,4 % ir 33,5 %, $p<0,001$) ir Humira 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 Humira ir gydymo Humira / metotreksato deriniu grupes. Atitinkamos pacientų, kuriems atliekant radiografinius tyrimus nebuvo nustatytas progresavimas, proporcijos buvo 31,3 %, 23,7 % ir 36,7 %.

Gyvenimo kokybė ir fizinė funkcija

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė ir fizinė funkcija buvo vertinama naudojant Sveikatos vertinimo klausimyno (*Health Assessment Questionnaire* [HAQ]) neįgalumo indeksą keturių orginalių pakankamų ir gerai kontroliuojamų tyrimų metu. Tai buvo iš anksto nustatytas pagrindinis 52 savaitių III RA tyrimo tikslas. Vartojant visas Humira 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 Humira dozių (dozavimo režimų) sveikatos klausimyno trumpos formos (SF 36) rezultatai patvirtino šiuos duomenis, gauti statistiškai reikšmingi fizinio pajėgumo įvertinimo (angl. *physical component summary*, PCS) rezultatai bei statistiškai reikšmingi skausmo ir gyvybingumo skalių įvertinimo rezultatai, kai buvo vartojama 40 mg dozė kas antrą savaitę. Statistiškai reikšmingas nuovargio sumažėjimas, nustatytas pagal funkcinio lėtinių ligų gydymo vertinimo (angl. *functional assessment of chronic illness therapy* [FACIT]) klausimyno balus, pastebėtas visų trijų (I, III, IV RA) tyrimų, per kuriuos jis buvo vertinamas, metu.

III RA tyrimo metu, dauguma pacientų, kuriems pagerėjo fizinė funkcija ir kurie tęsė gydymą, pagerėjimą išlaikė iki 520 atvirojo gydymo fazės savaitės (120 mėnesių). Gyvenimo kokybės pagerėjimas buvo vertinamas iki 156 savaitės (36 mėnesių) ir nustatyta, kad pagerėjimas išliko per tą laikotarpį.

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

Plokštelinė psoriazė suaugusiems

Humira saugumas ir veiksmingumas buvo tiriamas atsitiktinių imčių dvigubai koduotuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo lėtine plokšteline psoriaze (apima ≥ 10 % 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. Humira saugumas ir veiksmingumas taip pat buvo tiriami atsitiktinių imčių dvigubai koduotame tyrime (III psoriazės tyrimas), kuriame dalyvavo suaugę pacientai, sergantys vidutinio sunkumo ar sunkia lėtine plokšteline psoriaze, kartu esant plaštakų ir (arba) pėdų psoriazei, ir kuriems buvo numatoma skirti sisteminį gydymą.

I psoriazės tyrimo (REVEAL) metu per tris gydymo periodus buvo tirta 1212 pacientų. A periodo metu pacientai gavo placebo arba pradinę 80 mg Humira dozę, po kurios praėjus savaitei, buvo skiriama po 40 mg 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 Humira. 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 Humira kas antrą savaitę vartojusiųjų grupę arba placebo gavusiųjų grupę. Visose gydymo grupėse vidutinis pradinis PPSI rodiklis buvo 18,9, o pradinis PGA skalės rodiklis svyravo nuo „vidutinio“ (įskaitant 53 % subjektų) iki „sunkaus“ (41 %) ir „labai sunkaus“ (6 %).

II psoriazės tyrime (CHAMPION) buvo palygintas Humira 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 Humira dozę, vėliau 16 savaitių (pradedant praėjus savaitei po pradinės dozės paskyrimo) skiriant po 40 mg kas antrą savaitę. Nėra Humira ir MTX lyginančių duomenų ilgesniam nei 16 gydymo savaitių periodui. Pacientams, kurie gavo MTX, pasiekus $\geq$ PPSI 50 atsako rodiklį 8-ą ir (arba) 12-ą savaitę, dozė nebuvo toliau didinama. Visose gydymo grupėse vidutinis pradinis PPSI rodiklis buvo 19,7, o pradinio PGA

rodiklio reikšmės svyravo nuo „lengvų“ (1 %) iki „vidutinių“ (48 %), „sunkių“ (46 %) ir iki „labai sunkių“ (6 %).

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

I ir II psoriazės tyrimų metu pirminė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems 16-ą savaitę pasiektas PPSI 75 atsakas, lyginant su pradine reikšme, dalis (žr. 11 ir 12 lenteles).

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

	Placebas N=398 n (%)	Humira 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 pacientų, pasiekusių PPSI 75 atsaką, procentinė reikšmė buvo apskaičiuota pagal dažnį centre		
^b p<0,001, palyginant Humira ir placebo		

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

	Placebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Humira 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 palyginant Humira ir placebo			
^b p<0,001 palyginant Humira ir metotreksatą			
^c p<0,01 palyginant Humira ir placebo			
^d p<0,05 palyginant Humira ir metotreksatą			

I psoriazės tyrimo metu 28 % pacientų, kuriems gautas atsakas PPSI 75, ir kurie dar kartą pakliuvo į placebo grupę 33 savaitę, stebėtas „tinkamo atsako netekimas“ (PPSI rodiklis po 33 savaitės ir po ar iki 52 savaitės rodė, kad buvo gautas <PPSI 50 atsakas, lyginant su pradiniu rodikliu, kaip 6 taškų PPSI rodiklio padidėjimas, lyginant su 33 savaitę, tuo tarpu tai stebėta 5 % Humira 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 Humira 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 pacientus, kurie iš tyrimo pasitraukė dėl nepageidaujamų reiškinių ar nepakankamo gydymo efektyvumo, ar kuriems reikėjo didinti vaisto dozę (šiems pacientams gydymas buvo vertinamas kaip neveiksmingas), PPSI 75 ir aiškus ar minimalus PGA atsakas po 108 papildomų atviro tęstinio tyrimo savaitių (iš viso 160 savaitių) buvo atitinkamai 69,6 % ir 55,7 %.

347 pacientai, kuriems buvo gautas stabilus atsakas, dalyvavo gydymo nutraukimo ar pakartotinio gydymo vertinime atviro tęstinio tyrimo metu. Gydymo nutraukimo periodu psoriazės simptomai

atsinaujino, laiko iki ligos paūmėjimo (sumažėjo PGA iki vidutinio ar blogesnio) mediana buvo maždaug 5 mėnesiai. Nei vienas iš šių pacientų nepatyrė staigaus ligos paūmėjimo nutraukimo periodu. Iš viso 76,5 % (218 iš 285) pacientų, kurie pateko į pakartotinio gydymo periodą, pasiekė „aiškų“ ar „minimalų“ PGA atsaką 16-ą pakartotinio gydymo savaitę, neatsižvelgiant į tai, ar nutraukimo periodu jiems buvo atsinaujinusi liga (69,1 % [123 iš 178] ir 88,8 % [95 iš 107] pacientų, kuriems atitinkamai paūmėjo ir nepaūmėjo liga gydymo nutraukimo periodu). Pakartotinio gydymo periodu buvo stebėti tokie patys saugumo duomenys, kaip ir iki nutraukimo.

Pagal DLQI (angl. *Dermatology Life Quality Index*) skalę buvo stebimas reikšmingas pradinių rodiklių pagerėjimas 16 savaitę, lyginant su placebo gavusiųjų grupėmis (I ir II tyrimai) ir MTX vartojusiųjų grupe (II tyrimas). I 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 Humira 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 Humira dozė, vėliau – po 40 mg dozė kas antrą savaitę (pradedant po vienos savaitės nuo pradinės dozės skyrimo) arba placebo 16 savaitę. Šešioliktąją savaitę pagal PGA (angl. *Physician Global Assessment* – bendrąjį gydytojo įvertinimą) skalę „švarias“ arba „beveik švarias“ plaštakas ir (arba) pėdas turėjo statistiškai reikšmingai daugiau pacientų, gydytų Humira, lyginant su placebo vartojusiais pacientais (atitinkamai 30,6 % ir 4,3 % [p = 0,014]).

IV psoriazės tyrimo metu buvo lyginamas Humira ir placebo veiksmingumas bei saugumas 217 suaugusių pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo ir sunki nagų psoriazė. Pacientai, gavę pradinę 80 mg Humira dozę, po to 26 savaites gavo po 40 mg Humira kas antrą savaitę (pradedant praėjus vienai savaičiai nuo pradinės dozės) arba placebo ir toliau atvirai buvo gydomi Humira 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 Humira buvo naudingas pacientams, kuriems kartu buvo pažeisti skirtingo dydžio odos plotai (KPP ≥10 % (60 % pacientų), KPP <10 % ir ≥5 % (40 % pacientų)).

13 lentelė

IV psoriazės tyrimo veiksmingumo rezultatai 16, 26 ir 52 savaitę

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

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

Krono liga suaugusiesiems

Humira 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 preparatų dozes ir 80 % pacientų ir toliau vartojo bent vieną iš šių vaistų.

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 Humira 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 Humira 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	Humira 80/40 mg N = 75	Humira 160/80 mg N = 76	Placebas N = 166	Humira 160/80 mg N = 159
4-ąją savaitę					
Klinikinė remisija	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinikinis atsakas (PA-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Visos p-reikšmės gautos lyginant Humira 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 Humira kas antrą savaitę	40 mg Humira kas savaitę
26-oji savaitė	N = 170	N = 172	N = 157
Klinikinė remisija	17%	40%*	47%*
Klinikinis atsakas (PA-100)	27%	52 %*	52%*
Pacientai, remisijos metu nevartoję steroidų ≥ 90 dienų ^a	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15% (11/74)**
56-oji savaitė	N = 170	N = 172	N = 157
Klinikinė remisija	12%	36%*	41%*
Klinikinis atsakas (PA-100)	17%	41%*	48%*
Pacientai, remisijos metu nevartoję steroidų ≥ 90 dienų ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

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

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

^a Vartoję kortikosteroidus tyrimo pradžioje

Iš pacientų, kuriems nebuvo gautas atsakas 4-ąją savaitę, 43 % palaikomąjį gydymą Humira gaunančių pacientų atsakas pasireiškė iki 12-osios savaitės, lyginant su 30 % palaikomąjį gydymą placebo gavusių pacientų. Šie rezultatai rodo, kad kai kuriems pacientams, kuriems atsakas nebuvo gautas iki 4-osios savaitės, gali būti naudinga tęsti palaikomąjį gydymą iki 12-osios savaitės. Gydymą tęsiant ilgiau kaip 12 savaičių, atsako dažnis nėra reikšmingai didesnis (žr. 4.2 skyrių).

117 iš 276 pacientų iš I CD (*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 atsitiktiniu būdu paskirtų gauti Humira 80/40 mg ir 160/80 mg vartojusių pacientų grupėje, lyginant su placebo grupe, taip pat jis pagerėjo 26-ąją ir 56-ąją CD III tyrimo savaitę adalimumabą vartojusių grupėje, lyginant su placebo grupe.

Uveitas suaugusiems

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

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

UV II tyrimo metu buvo vertinami 226 pacientai, sergantys neaktyviu uveitu ir tyrimo pradžioje jiems nuolat reikėjo vartoti kortikosteroidus (per burną vartojamą prednizoną po 10-35 mg per parą) ligai

kontroliuoti. Vėliau pacientai privalomai pagal grafiką mažino dozę ir iki 19 savaitės kortikosteroidų vartojimas buvo visai nutrauktas.

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

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

Klinikinis atsakas

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

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

Analizė gydymas	N	Nesėkmė N (%)	Vidutinis laikas iki nesėkmės (mėnesiais)	RS^a	PI 95 % RS^a	P reikšmė^b
Laikas iki gydymo nesėkmės 6 savaitę ar po 6 savaitės tyrimo UV I metu						
Pirminė analizė (ITT)						
Placebas	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumabas	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
Laikas iki gydymo nesėkmės 2 savaitę ar po 2 savaitės tyrimo UV II metu						
Pirminė analizė (ITT)						
Placebas	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumabas	115	45 (39,1)	NA ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

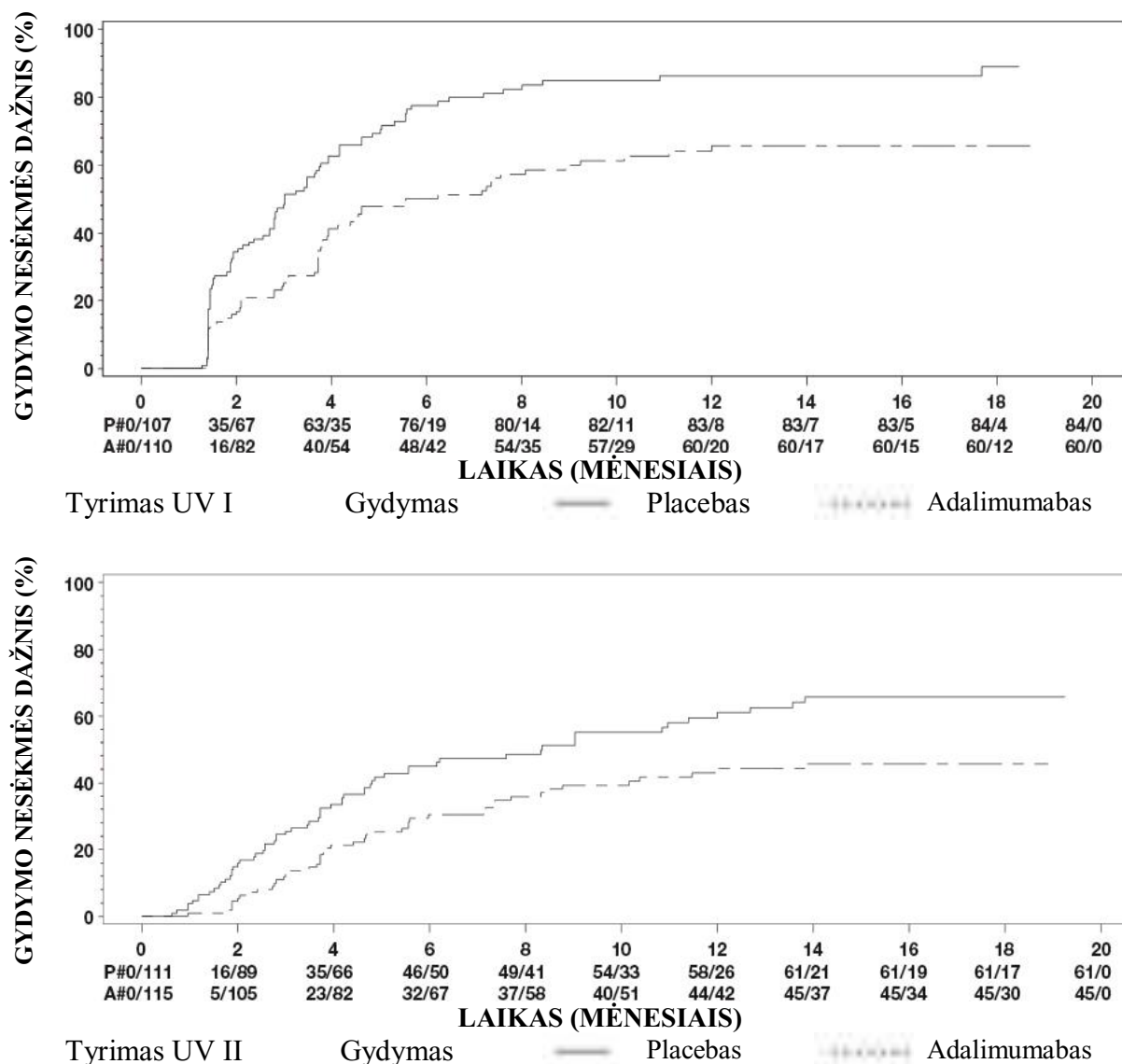
Gydymo nesėkmė 6 savaitę ar vėliau (tyrimo UV I metu) arba 2 savaitę ar vėliau (tyrimo UV II metu) buvo įskaičiuojama kaip įvykis. Pacientų nebedalyvavimas tyrime dėl priežasčių, kitų nei gydymo nesėkmė, buvo cenzūruojamas jų atsisakymo dalyvauti tyrime metu.

^a Rizikos santykis (RS), palyginus adalimumabą ir placebo, vertinant proporcingą šansų regresiją, kai veiksnys yra gydymas.

^b Dvipusio p reikšmė iš log rank testo.

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

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



Pastaba: P# = Placebas (reiškinių skaičius / riziką turinčių reiškinų skaičius); A# = HUMIRA (reiškinių skaičius / riziką turinčių reiškinų skaičius)

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

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

dalyvavimą tyrime nutraukė dėl nepageidaujamų reiškinių, 8 % dėl nepakankamo atsako į gydymą adalimumabu.

Gyvenimo kokybė

Abiejuose klinikiniuose tyimuose buvo vertinamos su regos funkcionavimu susijusios pasekmės, apie kurias pranešė pacientai, naudojant NEI VFQ-25. Humira 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 Humira, skaitinėmis vertėmis vertinant spalvinį regėjimą tyrimo UV I metu ir spalvinį regėjimą, periferinį ir artimąjį regėjimą – tyrimo UV II metu.

Imunogeniškumas

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

Antikūnų prieš adalimumabą buvo nustatyta 15,8 % (27 iš 171) 4-17 metų amžiaus pacientų, sergančių jaunatviniu idiopatinio poliartritu ir gydytų adalimumabu. Pacientams, kurie kartu nebuvo gydyti metotreksatu, dažnis buvo 25,6 % (22 iš 86), lyginant su 5,9 % (5 iš 85), kuriems adalimumabas buvo skiriamas kartu su metotreksatu. Tarp 2– < 4 metų ar 4-erių metų ir vyresnių pacientų, sveriančių < 15 kg, sergančių jaunatviniu idiopatinio poliartritu, 7 % (1 iš 15) buvo rasta antikūnų prieš adalimumabą, ir vienas iš šių pacientų kartu vartojo metotreksatą.

Pacientams, sergantiems su entezitu susijusiu artritu, antikūnų prieš adalimumabą buvo nustatyta 10,9 % (5 iš 46) pacientų, gydytų adalimumabu. Pacientams, kurie kartu nebuvo gydyti metotreksatu, antikūnų prieš adalimumabą buvo nustatyta 13,6 % (3 iš 22), lyginant su 8,3 % (2 iš 24), kuriems adalimumabas buvo skiriamas kartu su metotreksatu.

I, II ir III tyrimo metu pacientai, sergantys reumatoidiniu artritu, 6-12 mėnesių laikotarpiu daugelyje laiko taškų buvo tiriami dėl antikūnų prieš adalimumabą. Pagrindinių tyrimų metu antikūnų prieš adalimumabą buvo rasta 5,5 % (58 iš 1053) pacientų, kurie buvo gydyti adalimumabu, lyginant su 0,5 % (2 iš 370) gavusių placebo. Tarp pacientų, kuriems kartu nebuvo skiriama metotreksato, dažnis buvo 12,4 %, lyginant su 0,6 %, kai gydant metotreksatu kartu buvo vartojamas adalimumabas. Tarp vaikų, sergančių psoriaze, 5 iš 38 (13 % gydytų vien adalimumabu 0,8 mg/kg) tiriamųjų buvo rasti antikūnų prieš adalimumabą.

Tarp psoriaze sergančių suaugusių pacientų antikūnų prieš adalimumabą nustatyta 77 iš 920 gydymui vien tik adalimumabą vartojusių asmenų (8,4 %).

Suaugusiems pacientams sergantiems plokšteline psoriaze, gaunantiems ilgalaikę adalimumabo monoterapiją ir dalyvaujantiems gydymo nutraukimo ir pakartotinio gydymo tyrime, antikūnų prieš adalimumabą nustatymo dažnis (11 iš 482 pacientų, 2,3 %) pakartotino gydymo metu buvo panašus kaip ir prieš gydymo nutraukimą (11 iš 590 pacientų, 1,9 %).

Tarp vaikų, sergančių vidutinio sunkumo ir sunkia aktyvia Krono liga bei gydomų adalimumabu, antikūnų prieš adalimumabą atsiradimo dažnis buvo 3,3 %.

Tarp Krono liga sergančių suaugusių pacientų, 7 iš 269 (2,6 %) pacientų buvo rasta antikūnų prieš adalimumabą.

Antikūnų prieš adalimumabą buvo rasta 4,8 % (12 iš 249) suaugusių pacientų, sergančių neinfekciniu uveitu ir gydomų adalimumabu.

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

Vaikų populiacija

Jaunatvinis idiopatinis artritas (JIA)

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas (JIpA)

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

JIpA I

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

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

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

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

18 lentelė
Pediatrinio ACR 30 atsakas JIA tyrimo metu

Grupės	MTX		Be MTX	
Fazė				
Atvira pradinė fazė, 16 savaičių				
Ped ACR 30 atsakas (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Efektyvumo rezultatai				
Dvigubai koduota tyrimo fazė, 32 savaitės	Humira / MTX (N = 38)	Placebas / MTX (N = 37)	Humira (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

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

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

JIpA II

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

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

Su entezitu susijęs artritas

Humira saugumas ir veiksmingumas buvo tiriami daugiacentriame atsitiktinės atrankos dvigubai koduotame tyrime, kuriame dalyvavo 46 vaikai (nuo 6 iki 17 metų amžiaus), sergantys vidutinio sunkumo su entezitu susijusiu artritu. Pacientai atsitiktiniu būdu 12 savaičių kas antrą savaitę gavo Humira, skiriant jo 24 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozę (iki maksimalios 40 mg dozės), arba placebo.

Po dvigubai koduoto laikotarpio sekė atviras tyrimo laikotarpis, kurio metu iki papildomų 192 savaičių pacientams buvo skiriamas Humira po 24 mg/m² kūno paviršiaus ploto iki maksimalios 40 mg dozės kas antrą savaitę, sušvirksčiant po oda. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo procentinis pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 12-osios savaitės, nustatant, kiek aktyvių sąnarių buvo pažeista artrito (sąnariai patinę ne dėl deformacijos arba sąnariai, netekę judrumo, kartu su skausmu ir (arba) padidėjusiu jautrumu). Humira vartojusiems pacientams pagrindinės vertinamosios baigties procentinio sumažėjimo vidurkis buvo -62,6 % (procentinio pokyčio mediana -88,9 %), lyginant su -11,6 % rodikliu (procentinio pokyčio mediana -50,0 %) placebo vartojusiems pacientams. Aktyvių artrito pažeistų sąnarių skaičiaus sumažėjimas išliko per atvirąjį tyrimo laikotarpį iki 156-osios tyrimo savaitės 26 iš 31 (84 %) Humira vartojusių pacientų, kurie toliau dalyvavo tyrime. Nors duomenys nebuvo statistiškai reikšmingi, daugumai pacientų buvo pastebėtas klinikinis antrinių vertinamųjų baigčių, tokių, kaip entezito pažeistų sričių, jautrių sąnarių skaičiaus, patinusių sąnarių skaičiaus, Pediatriinio ACR 50 atsako ir Pediatriinio ACR 70 atsako, pagerėjimas.

Plokštelinė psoriazė vaikams

Humira 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 pakenkimas, arba psoriazės ploto ir sunkumo indeksas (PPSI) (angl. *Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 20 ar ≥ 10 , esant kliniškai reikšmingam veido, lytinių organų arba plaštakų / pėdų pakenkimui), kuriems liga buvo nepakankamai kontroliuojama vietiniu gydymu ir gydymu saulės spinduliais ar fototerapija.

Pacientai vartojo Humira 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-ąją savaitę teigiamas atsakas (pvz., PPSI 75) nustatytas didesniai skaičiui atsitiktinai atrinktų pacientų, vartojusių Humira 0,8 mg/kg, negu atsitiktinai atrinktų pacientų, vartojusių 0,4 mg/kg kas antrą savaitę ar gavusių MTX.

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

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

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

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

Krono liga vaikams

Humira buvo vertinta daugiacentriame atsitiktinių imčių dvigubai koduotame klinikiniam tyrimo, skirtame įvertinti įsotinamojo 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), kuriems Krono ligos aktyvumo indeksas vaikams (angl. *Paediatric Crohn's Disease Activity Index* - PCDAI) > 30. Atrinkti tiriamieji, kuriems įprastas Krono ligos gydymas buvo neveiksmingas (įskaitant kortikosteroidus ir / ar imunomodulatorius). Tiriamiesiems taip pat anksčiau galėjo nebūti atsako į infliksimabą arba jie galėjo jo netoleruoti.

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

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

20 lentelė
Palaikomasis gydymas

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

Veiksmingumo rezultatai

Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis – klinikinė remisija 26-ąją savaitę, apibūdinama $(0 \leq 10)$.

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

¹ p reikšmė lyginant Standartinę dozę su Maža doze.

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

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

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

Statistiškai ir 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 tyrime vaikams, toliau tęsė dalyvavimą atvirame ilgalaikiame tęstiniame tyrime. Po 5 gydymo adalimumabu metų 74,0 % (37 iš 50) tyrime likusių pacientų buvo klinikinėje remisijoje ir 92,0 % (46 iš 50) pacientų išlaikė klinikinį atsaką vertinant pagal PKLAI (PCDAI).

Vaikų uveitas

Humira 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

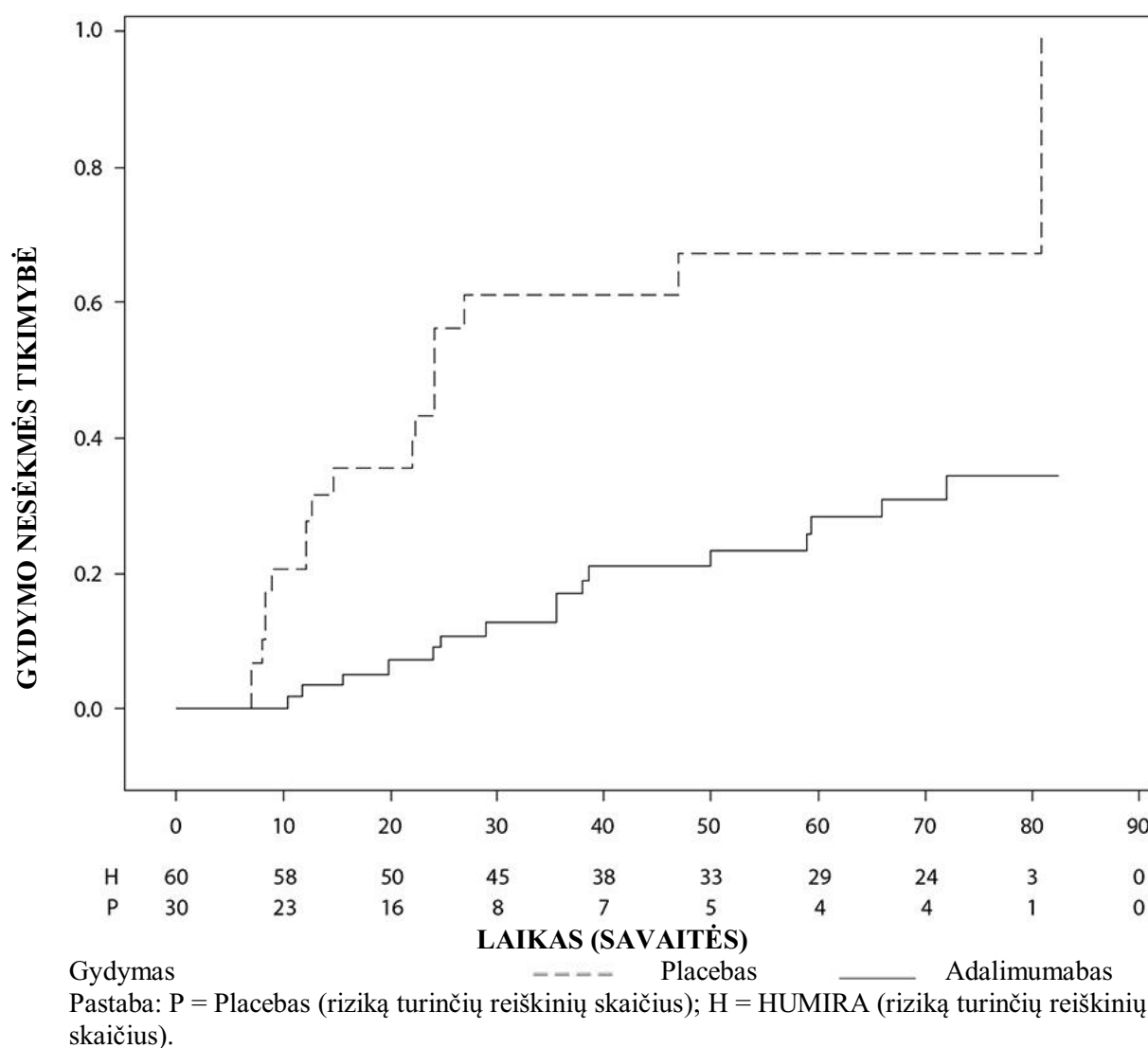
< 30 kg) ar 40 mg adalimumabo (jei svėrė ≥ 30 kg) kas antrą savaitę kartu su jiems skirta pradine metotreksato doze.

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

Klinikinis atsakas

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

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



5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija ir pasiskirstymas

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

JIA sergančių 2-4 metų amžiaus arba 4 metų ir vyresnių vaikų, sveriančių < 15 kg, kurie gydyti adalimumabu, skiriant 24 mg/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) dozė, nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai vidutinė ±SD adalimumabo mažiausioji koncentracija buvo maždaug 7,4 ± 5,8 µg/ml (79 % CV).

Vaikams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkia Krono liga (CD), atvira įsotinama adalimumabo dozė atitinkamai buvo 160/80 mg arba 80/40 mg 0-inę ir 2-ąją savaitę, priklausomai nuo kūno masės, kai riba yra 40 kg. 4-ąją savaitę pacientai buvo atsitiktine tvarka 1:1 suskirstyti į gydymo grupes – standartinės dozės (40/20 mg kas antrą savaitę) arba mažos dozės (20/10 mg kas antrą savaitę), priklausomai nuo kūno masės. Vidutinė (±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 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 idiopatinio artritu, Krono liga vaikams ir su entezitu susijusiu artritu). Klinikinių įsotinamosios dozės < 6 metų vaikams ekspozicijos duomenų nėra. Prognozuojama ekspozicija rodo, kad neskiriant metotreksato dėl įsotinamosios dozės pradžioje gali padidėti sisteminė ekspozicija.

Ekspozicijos ir atsako santykis vaikų populiacijoje

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

Ekspozicijos-atsako santykis tarp adalimumabo koncentracijos ir veiksmingumo vaikų, sergančių sunkia lėtine plokšteline psoriaze, organizme buvo nustatytas pagal PPSI 75 (pagerėjimas 75 %, vertinant psoriazės pažeistą odos plotą ir ligos sunkumą) ir PGA (gydytojo bendro įvertinimo) kriterijus, kai oda buvo atitinkamai švari arba minimaliai pažeista. Odos švarumas arba minimalus jos pažeidimas pagal PPSI 75 ir PGA didėjo, didinant adalimumabo koncentracijas, kartu su panašiu EC50, kuris buvo maždaug 4,5 µg/ml (95 % pasikliaujamasis intervalas: atitinkamai 0,4-47,6 ir 1,9-10,5).

Suaugusieji

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 40mg dozės tyrimus, yra 64 %. Po vienkartinės intraveninės 0,25 – 10 mg/kg dozės koncentracija buvo proporcinga dozei. Po 0,5 mg/kg (apie 40 mg) dozės klirensas buvo 11 – 15 ml/val, pasiskirstymo tūris (V_{ss}) – 5 – 6 litrai ir vidutinis galutinės 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 pusiausvyros koncentracijos tūris serume (esant pusiausvyrinei apykaitai) didėjo apytikriai proporcingai dozei po 20 mg, 40 mg ir 80 mg dozių, vartojamų kas antrą savaitę ir kas savaitę į poodį.

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

Krono liga sergantiems pacientams pradiniu periodu, po įsotinamosios 80 mg Humira dozės 0-inę savaitę ir 40 mg Humira dozės 2-ąją savaitę, mažiausia adalimumabo koncentracija serume būna maždaug 5,5 µg/ml. Pradiniu periodu, po įsotinamosios 160 mg Humira dozės 0-inę savaitę ir 80 mg Humira dozės 2-ąją savaitę, mažiausia adalimumabo koncentracija serume būna maždaug 12 µg/ml. Krono liga sergantiems pacientams, kurie vartojo palaikomąją 40 mg Humira dozę kas antrą savaitę, vidutinė mažiausia koncentracija nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai buvo maždaug 7 µg/ml.

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

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

Eliminacija

Populiacinės 1300 RA sergančių pacientų farmakokinetikos tyrimai parodė, kad didėjant kūno svoriui adalimumabo klirensas turi tendenciją didėti. Atsižvelgus į kūno svorio skirtumus, paaiškėjo, kad lytis ir amžius turėjo mažai įtakos adalimumabo klirensui. Laisvojo adalimumabo (nesusijungusio su antikūnais prieš adalimumabą, AAA) koncentracija serume buvo mažesnė pacientams, kuriems nustatyta AAA.

Kepenų arba inkstų funkcijos sutrikimas

Nėra atliktų Humira 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 postnatalinio toksiškumo įvertinimo tyrimai su adalimumabu neatlikti, nes nebuvo tinkamų modelių antikūnams, kuriems būdingas ribotas kryžminis reaktyvumas su graužikų TNF ir neutralizuojančių antikūnų pas graužikus atsiradimas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis
Polisorbatas 80
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. Užpildytą švirkštą laikyti jo išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vienas Humira užpildytas švirkštas gali būti laikomas ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje ne ilgiau kaip 14 parų. Švirkštas turi būti apsaugotas nuo šviesos ir turi būti sunaikintas, jei bus nepanaudotas per 14 parų.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Humira 20 mg injekcinis tirpalas yra vienkartiniam užpildytame švirkšte (I tipo stiklo), su stūmoklio kamščiu (iš brombutilo gumos) ir adata su adatos apsauginiu gaubtu (iš termoplastinio elastomero).

Pakuotėje yra:

- 2 užpildyti švirkštai (0,2 ml sterilaus tirpalo), kiekvienas su 1 alkoholiu suvilgytu tamponu, lizdinėje plokštelėje.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/03/256/022

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2003 m. rugsėjo 8 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2008 m. rugsėjo 8 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM/mm}

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Humira 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
Humira 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Humira 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

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

Humira 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

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

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

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje šio vaistinio preparato 40 mg dozėje yra 0,4 mg polisorbato 80.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija).

Skaidrus bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Reumatoidinis artritas

Humira, 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.

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

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

Jaunatvinis idiopatinis artritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas

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

Su entezitu susijęs artritas

Humira 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)

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

Ašinis spondiloartritas be radiologinių AS požymių

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

Psoriazinis artritas

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

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

Plokštelinė psoriazė vaikams

Humira 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

Humira 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

Humira 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

Humira 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 tokiame gydyme buvo kontraindikacijų.

Opinis kolitas

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

Vaikų opinis kolitas

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

Uveitas

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

Vaikų uveitas

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

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

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

Dozavimas

Reumatoidinis artritas

Reumatoidiniu artritu sergantiems suaugusiesiems rekomenduojama Humira dozė - 40 mg adalimumabo. Ši dozė švirkščiamą į poodį kas antrą savaitę. Gydantis Humira, toliau vartoti metotreksatą.

Gydantis Humira, 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, vaistinio preparato vartojantiems monoterapijai, sumažėja gydymo efektyvumas vartojant Humira po 40 mg kas antrą savaitę, gali būti naudinga padidinti dozę – po 40 mg adalimumabo kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

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

Humira gali būti tiekiamas kitokio stiprumo ir (arba) kitokiame prietaise, 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 Humira vėl pradėjus vartoti po 70 dienų ar ilgesnės pertraukos, buvo gautas toks pat klinikinis atsakas ir panašūs saugumo duomenys, kaip ir iki vartojimo nutraukimo.

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

Rekomenduojama Humira 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

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

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

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

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

Supūliavęs hidradenitas

Rekomenduojama pradinė Humira 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, kartu su gydymu Humira gali būti toliau vartojami antibiotikai. Rekomenduojama, kad gydymo Humira metu pacientas kasdien supūliavusio hidradenito pažeidimams naudotų vietinį 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 Humira dozę po 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę (žr. skyrių 5.1).

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

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

Krono liga

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

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

Pacientų, kurių atsakas į gydymą Humira po 40 mg kas antrą savaitę blogėja, būklė gali pagerėti padidinus Humira dozę iki 40 mg kas savaitę ar 80 mg kas antrą savaitę.

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

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

Opinis kolitas

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

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

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

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

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

Uveitas

Suaugusiesiems, sergantiems uveitu, rekomenduojama pradinė Humira dozė yra 80 mg, vėliau, praėjus savaitei po pradinės dozės, kas antrą savaitę po 40 mg. Patirtis, kai gydymas pradedamas vien Humira, yra ribota. Gydymas Humira gali būti pradėtas derinyje su kortikosteroidais ir / arba su kitais nebiologiniais imunomoduliatoriais. Kartu vartojamų kortikosteroidų dozę galima pradėti mažinti praėjus dviem savaitėms nuo gydymo Humira pradžios vadovaujantis klinicine praktika.

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

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

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Dozės koreguoti nereikia.

Inkstų ir (arba) kepenų funkcijos nepakankamumas

Humira poveikis šiems pacientams netirtas, todėl dozavimo rekomendacijų nėra.

Vaikų populiacija

Jaunatvinis idiopatinis artritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas nuo 2 metų amžiaus

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

1 lentelė. Humira dozavimas pacientams, sergantiems jaunatviniu idiopatiniu poliartritu

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

Turimi duomenys rodo, kad klinikinis atsakas paprastai pasiekiamas per 12 gydymo savaitę. Tolimesnis gydymas turi būti atidžiai iš naujo apsvaistytas pacientams, kurie reikiamo atsako per šį laikotarpį nesulaukia.

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

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

Su entezitu susijęs artritas

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

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

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

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

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

Psoriazinis artritas ir ašinis spondiloartritas, įskaitant ankilozuojantį spondilitą.

Humira nėra skirtas vartoti vaikų ankilozuojančio spondilito ir psoriazinio artrito indikacijoms.

Plokštelinė psoriazė vaikams

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

3 lentelė. Humira dozavimas vaikams, sergantiems plokšteline psoriaze

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Krono liga vaikams

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

4 lentelė. Humira 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.

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

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

Opinis kolitas vaikams

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

5 lentelė. Humira 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 Humira, 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.

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

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

Vaikų uveitas

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

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

6 lentelė. Humira 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 Humira 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 Humira įsotinamosios dozės vartojimą jaunesniems kaip 6 metų vaikams nėra (žr. 5.2 skyrių). Humira nėra skirtas jaunesniems kaip 2 metų pacientams vartoti šiai indikacijai.

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

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

Vartojimo metodas

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

Tiekiamas kitokio stiprumo Humira bei Humira kitokiuose prietaisuose.

4.3 Kontraindikacijos

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

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

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

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

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

Infekcijos

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

Humira 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 Humira turi būti apsvarstyta to gydymo rizika ir nauda (žr. *Kitos oportunistinės infekcijos*).

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

Sunkios infekcijos

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

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

Tuberkuliozė

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

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

Jeigu diagnozuojama aktyvi tuberkuliozė, negalima pradėti gydyti Humira (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 Humira, būtina pradėti tinkamą gydymą, pagal vietines rekomendacijas skiriant profilaktinį prieštuberkuliozinį gydymą.

Apie profilaktinį prieštuberkuliozinį gydymą taip pat reikia pagalvoti prieš pradedant Humira 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, Humira gydytiems pacientams pasitaikė tuberkuliozės reaktyvacijos atvejų. Kai kuriems pacientams, kurie buvo sėkmingai gydyti dėl aktyvios tuberkuliozės, gydant Humira, tuberkuliozė išsivystė vėl.

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

Kitos oportunistinės infekcijos

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

Jei pacientui pasireiškia tokie požymiai ir simptomai, kaip karščiavimas, bendras negalavimas, svorio kritimas, prakaitavimas, kosulys, dusulys ir (arba) plaučių infiltratai ar kitos rimtos sisteminės ligos su ar be šoko, reikia įtarti invazinę grybelinę infekciją ir nedelsiant nutraukti gydymą Humira. 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 Humira, lėtiniais viruso nešiotojams (t.y. turintiems paviršinį antigeną), pasitaikė hepatito B reaktyvacijos atvejų. Kai kurie atvejai baigėsi mirtimi. Prieš pradėdant gydyti Humira, 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 Humira, 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 Humira reikia nutraukti ir pradėti veiksmingą priešvirusinį gydymą bei atitinkamą palaikomąjį gydymą.

Neurologiniai reiškiniai

TNF antagonistai, įskaitant ir Humira, retais atvejais siejami su centrinės nervų sistemos demielinizuojančių ligų, įskaitant išsėtinę sklerozę ir optinį neuritą, periferinės nervų sistemos demielinizuojančių ligų, įskaitant *Guillain-Barre* sindromą, klinikinių požymių atsiradimu arba paūmėjimu ir(ar) šioms ligoms būdingų požymių, nustatomų radiografiniais tyrimais, atsiradimu. Gydytojai turėtų gerai pasvarstyti, ar skirti Humira pacientams, kuriems yra ar neseniai atsirado demielinizuojančių centrinės ar periferinės nervų sistemos sutrikimų; pasireiškus kuriam nors iš šių sutrikimų, reikia apsvarstyti Humira vartojimo nutraukimą. Yra žinomas ryšys tarp vidurinio uveito ir demielinizuojančių centrinės nervų sistemos sutrikimų. Pacientams, sergantiems neinfekciniu viduriniu uveitu, prieš pradėdant gydymą Humira 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 Humira vartojimu susijusių sunkių alerginių reakcijų. Taip pat nedažnai pasitaikė nesunkių alerginių reakcijų, susijusių su šio vaisto vartojimu. Buvo gauta pranešimų apie sunkias alergines reakcijas, įskaitant anafilaksiją, susijusias su Humira vartojimu. Pasireiškus anafilaksinei ar kitokiai sunkiai alerginei reakcijai, Humira vartojimą nedelsiant nutraukti ir pradėti atitinkamai gydyti.

Imunosupresija

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

Piktybiniai navikai ir limfoproliferaciniai sutrikimai

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

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

imunosupresija. Negalima atmesti piktybinių susirgimų rizikos vaikams ir paaugliams, gydomiems TNF-antagonistais.

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

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

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

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

Pagal turimus duomenis nėra žinoma, ar gydymas adalimumabu turi įtakos displazijos arba storosios žarnos vėžio išsivystymo rizikai. Visi opiniu kolitu sergantys pacientai, kuriems yra padidėjusi displazijos arba storosios žarnos karcinomos rizika (pvz., pacientai, sergantys lėtiniu opiniu kolitu arba sergantys 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 aplastinę anemiją, gydant TNF-antagonistais. Gydant Humira buvo stebima nepageidaujamų reiškinų hematologinėje sistemoje, įskaitant ir mediciniškai reikšmingą citopeniją (pvz., trombocitopeniją, leukopeniją). Visiems pacientams, vartojantiems Humira, 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 Humira 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 su 226 suaugusiais asmenimis, sergančiais reumatoidiniu artritu, kurie buvo gydomi adalimumabu arba placebo, atlikto tyrimo metu. Nėra duomenų apie antrinę infekcijos perdavimą Humira gydomiems pacientams su gyvomis vakcinomis.

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

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

Stazinis širdies nepakankamumas

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

Autoimuniniai procesai

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

Biologinių LMARV ar TNF antagonistų vartojimas kartu

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

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

Chirurgija

Yra mažai patirties apie chirurginių procedūrų saugumą pacientams, gydomiems Humira. Jeigu yra suplanuota chirurginė procedūra, reikėtų atkreipti dėmesį į ilgą adalimumabo pusinės eliminacijos periodą. Pacientas, vartojantis Humira, 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 Humira, 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 Humira vartojimas susiaurėjimų nesukelia ar nepasunkina.

Senyvi pacientai

Sunkių infekcinių susirgimų dažnis tarp Humira 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

Kiekvienoje šio vaistinio preparato 40 mg dozėje yra 0,4 mg polisorbato 80. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Humira buvo tirtas pacientams, sirgusiems reumatoidiniu artritu, jaunatviniu idiopatinio poliartritu ir psoriaziniu artritu ir vartojusiems jį monoterapijai bei kartu su metotreksatu. Lyginant su Humira monoterapija, antikūnų susidarė mažiau, kai šio vaisto buvo vartojama kartu su metotreksatu. Kai Humira buvo vartojamas be metotreksato, susidarė daugiau antikūnų, padidėjo adalimumabo klirensas ir sumažėjo jo efektyvumas (žr. 5.1 skyrių).

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

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterys turi vartoti adekvačią kontracepciją nėštumui išvengti Humira vartojimo metu ir dar mažiausiai 5 mėnesius po paskutiniosios šio vaisto 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 Humira galima vartoti žindymo laikotarpiu.

Vaisingumas

Ikiklinikinių duomenų apie adalimumabo poveikį vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Humira gali nežymiai veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vartojant Humira gali atsirasti galvos sukimas 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 Humira buvo tirtas su 9506 pacientais. Į šiuos tyrimus buvo įtraukti pacientai, sergantys reumatoidiniu artritu, su trumpalaike ar užsitęsusia ligos eiga, jaunatviniu idiopatinio artritu (jaunatviniu idiopatinio poliartritu ir su entezitu susijusiu artritu), o taip pat pacientai, sergantys ašiniu spondiloartritu (ankilozuojančiu spondilitu, ašiniu spondiloartritu be radiologinių AS požymių), psoriazinio artritu, Krono liga, opiniu kolitu, psoriaze, supūliavusiu hidradenitu ir uveitu. Į pagrindinius kontroliuojamus tyrimus buvo įtraukti 6089 pacientai, gavę Humira, ir 3801 pacientas, gydytas placebo ar aktyviu palyginamuoju preparatu kontroliuojamojo periodo metu.

Dvigubai koduotos, kontroliuojamos pagrindinių tyrimų dalies metu dėl nepageidaujamų reiškinių gydymą nutraukė 5,9 % Humira 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 Humira buvo gauta pranešimų apie sunkias nepageidaujamas reakcijas. Naviko nekrozės faktoriaus (TNF) antagonistai, tokie kaip Humira, paveikia imuninę sistemą, ir jų vartojimas gali turėti įtakos organizmo gynybai prieš infekciją ir vėžį.

Vartojant Humira taip pat buvo gauta pranešimų apie mirtinas ir gyvybei pavojingas infekcijas (įskaitant sepsį, oportunistines infekcijas ir tuberkuliozę), hepatito B (HBV) reaktyvaciją ir įvairias piktybines ligas (įskaitant leukemiją, limfomą ir hepatospleninę T-ląstelių limfomą [HSTCL]). Taip pat buvo gauta pranešimų apie sunkias hematologines, neurologines ir autoimuninės sistemos reakcijas, įskaitant ir retus pranešimus apie pancitopeniją, aplazinę anemiją, centrinės ir periferinės nervų sistemos nervų mielininio dangalo nykimo reiškinius bei pranešimus apie vilkligę, su vilklige susijusias būkles ir Stivenso-Džonsono (*angl. Stevens-Johnson*) sindromą.

Vaikų populiacija

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

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau pateiktas nepageidaujamų reakcijų sąrašas yra pagrįstas klinikinių tyrimų patirtimi bei patirtimi, įgyta vaistui patekus į rinką. Reakcijos yra išvardytos žemiau pateiktoje 7 lentelėje pagal organų sistemų klases 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“ nurodo, kad daugiau informacijos yra pateikiama 4.3, 4.4 ir 4.8 skyriuose.

7 lentelė
Nepageidaujamas poveikis

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

Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)*	Dažnas	Odos vėžys išskyrus melanomą (įskaitant bazalinių ląstelių karcinomą ir plokščialąstelinę karcinomą), gerybinė neoplazma
	Nedažnas	Limfoma**, dauginė organų neoplazma (įskaitant krūtų vėžį, plaučių vėžį ir skydliaukės neoplazmą), melanoma**
	Retas	Leukemija ¹⁾
	Dažnis nežinomas	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
	Reti	Pancitopenija
Imuninės sistemos sutrikimai*	Dažnas	Padidėjusio jautrumo reakcijos, alergijos (įskaitant sezonines alergijas)
	Nedažnas	Sarkoidozė ¹⁾ , vaskulitas
	Retas	Anafilaksinė reakcija ¹⁾
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažnas	Lipidų kiekio padidėjimas
	Dažnas	Hipokalemija, šlapimo rūgšties kiekio padidėjimas, nenormalus natrio kiekis kraujyje, hipokalcemija, hiperglikemija, hipofosfatemija, dehidracija
Psichikos sutrikimai	Dažnas	Nuotaikos svyravimai (įskaitant depresiją), nerimas, nemiga

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

Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Pilvo skausmas, pykinimas ir vėmimas
	Dažnas	VT kraujavimas, dispepsija, gastroezofaginio 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>angl. 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	Naktinis šlapinimasis
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Nedažnas	Erekcijos sutrikimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai*	Labai dažnas	Injekcijos vietos reakcija (įskaitant injekcijos vietos eritemą)
	Dažnas	Krūtinės skausmas, edema, karščiavimas ¹⁾
	Nedažnas	Uždegimas
Tyrimai*	Dažnas	Koaguliacijos ir kraujavimo laiko sutrikimai (įskaitant pailgėjusį aktyvintą dalinį tromboplastino laiką), teigiami autoantikūnų tyrimai (įskaitant antikūnus prieš dvigrandę DNR), laktatdehidrogenazės kiekio kraujyje padidėjimas
	Dažnis nežinomas	Padidėjęs kūno svoris ²⁾
Sužalojimai, apsinaudijimai ir procedūrų komplikacijos	Dažnas	Pablogėjęs gijimas

*platesnė informacija pateikta 4.3, 4.4 ir 4.8 skyriuose.

** įskaitant atvirus testinius 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 placebo. Svorio padidėjimas 5–6 kg taip pat nustatytas atliekant ilgalaikius testinius tyrimus, kai vidutinė vaistinio preparato ekspozicija buvo maždaug 1–2 metai ir nebuvo kontrolinės grupės, ypač Krono liga ir opinio 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 Humira kas savaitę, atitiko žinomą Humira saugumo charakteristiką.

Uveitas

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

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Injekcijos vietos reakcijos

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

Infekcijos

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

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

Kontroliuojamų ir atvirų pratęsimo suaugusiųjų ir vaikų tyrimų, atliktų su Humira, metu buvo stebėtos sunkios infekcijos (įskaitant mirtinas infekcijas, kurios pasitaikė retai), tarp jų buvo stebimi tuberkuliozės atvejai (įskaitant miliarinę ir ekstrapulmoninę lokalizacijos tuberkuliozę) ir invazinės oportunistinės infekcijos (pvz., diseminuota ar ekstrapulmoninė histoplazmozė, blastomikozė, kokcidioidomikozė, pneumocistinė infekcija, 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

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

Vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu reumatoidiniu artritu, ankilozuojančiu spondilitu ašiniu spondiloartritu be radiologinių AS požymių, psoriazinio artritu, psoriaze, supūliavusiu hidradenitu, Krono liga, opiniu kolitu ir uveitu sergantys suaugę pacientai dalyvavo pagrindiniuose bent 12 savaičių trukmės Humira tyrimuose, kurių kontroliuojamųjų dalių metu stebėtas nelimfominių piktybinių navikų ir nemelanominio odos vėžio dažnis buvo (95 % pasikliautinis intervalas) 6,8 (4,4; 10,5) per 1000 paciento metų, tarp 5291 Humira gydomų pacientų, lyginant su dažniu 6,3 (3,4; 11,8) per 1000 paciento metų tarp 3444 kontrolinės grupės pacientų (vidutinė gydymo Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira gydytų pacientų ir 0,6 (0,1; 4,5) per 1000 paciento metų tarp kontrolinės grupės pacientų.

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

Įdiegus vaistą 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 vaistas 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 Humira ir 8,1 % vartojusių placebo ir aktyvią kontrolę nustatyti teigiami autoantikūnų titrai. Visų reumatoidinio artrito ir psoriazinio artrito tyrimų metu dviems pacientams iš 3441 vartojusio Humira 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 Humira klinikinių tyrimų metu reumatoidiniu ir psoriazinu artritu sergantiems pacientams, kurių liga buvo kontroliuojama nuo 4 iki 104 savaičių, ALT koncentracijos padidėjimas $\geq 3 \times \text{VNR}$ pasireiškė 3,7 % Humira gydytų pacientų ir 1,6 % kontroliniu metodu gydytų pacientų.

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

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

III fazės Humira tyrime su vaikais, sergančiais Kroko 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 Humira klinikinių tyrimų metu plokšteline psoriaze sergantiems pacientams, kai tyrimo kontrolinis laikotarpis truko nuo 12 iki 24 savaičių, ALT aktyvumo padidėjimas $\geq 3 \times \text{VNR}$ pasireiškė 1,8 % Humira gydytų pacientų ir 1,8 % kontroliniu metodu gydytų pacientų.

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

Kontroliuojamuose Humira 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 % Humira gydytų pacientų ir 0,6 % pacientų iš kontrolinės grupės.

Kontroliuojamuose Humira 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 Humira arba placebo iki 80 savaičių, ekspozicijos medianai esant 166,5 dienos, kai buvo skiriamas Humira, ir 105,0 dienos, kai buvo skiriamas placebo, nustatytas ALT padidėjimas, ≥ 3 kartus viršijantis viršutinę normos ribą, 2,4 % Humira gydytų pacientų ir 2,4 % pacientų iš kontrolinės grupės.

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

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

Kartu skiriamas gydymas azatioprinu / 6-merkaptopurinu

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

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

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

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu nepastebėta dozė ribojančio toksiškumo. Tirtos didžiausios kartotinės intraveninės 10 mg/kg dozės, kurios maždaug 15 kartų viršija rekomenduojamą dozę.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

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

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

Po gydymo Humira CRB koncentracijos greitas mažėjimas buvo stebimas jaunatviniu idiopatinio poliartritu, Krono liga, opiniu kolitu ir supūliavusiu hidradenitu sergantiems pacientams. Krono liga sergantiems pacientams buvo stebimas žarnyne esančių ląstelių, išskiriančių uždegiminius žymenis, skaičiaus sumažėjimas, įskaitant reikšmingą TNF 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 Humira buvo tirtas daugiau kaip 3000 pacientų. Humira efektyvumas ir saugumas buvo vertinamas penkių randomizuotų, dvigubai koduotų ir gerai kontroliuojamų tyrimų metu. Kai kurie iš jų buvo gydyti iki 120 mėnesių. Skausmas Humira 40 mg/0,4 ml injekcijos vietoje buvo vertinamas dviejų atsitiktinės atrankos, aktyviai kontroliuojamų, viengubo kodavimo, dviejų laikotarpių kryžminių tyrimų metu.

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

III RA tyrimo metu vertinta 619 pacientų (≥ 18 metų), kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus reumatoidinis artritas ir kuriems nebuvo adekvataus atsako į 12,5 – 25 mg metotreksato dozę arba, kurie netoleravo metotreksato 10 mg dozės kas savaitę. Šiame tyrime dalyvavo 3 pacientų grupės. Pirmosios grupės pacientai gavo placebo injekcijas kas savaitę 52 savaites, antrosios – 20 mg Humira kas savaitę 52 savaites, o trečiosios – 40 mg Humira kas dvi savaites pakaitomis su placebo injekcijomis kitas savaites. Pasibaigus pirmosioms 52 savaitėms 457 pacientai buvo įtraukti į atvirą išplėstinės fazės tyrimą, kai 40 mg Humira / MTX buvo skiriamas iki 10 metų kas antrą savaitę.

IV RA tyrimo metu pirmiausiai buvo vertinamas saugumas 636 pacientams (≥ 18 metų), kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus reumatoidinis artritas. Pacientams buvo leista pasirinkti: arba nevartoti ligą modifikuojančių vaistų nuo reumato, arba toliau tęsti paskirtą gydymą nuo reumato, jei mažiausiai

28 dienas šis gydymas nekeistas. Pacientai buvo gydyti metotreksatu, leflunomidu, hidroksichlorokvinu, sulfasalazinu ir (ar) aukso druskomis. Pacientai buvo atsitiktinai atrinkti vartoti 40 mg Humira 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 Humira 40 mg, skiriamo kas antrą savaitę / kartu su metotreksatu, Humira 40 mg, skiriamo kas antrą savaitę monoterapijai ir metotreksato monoterapijos veiksmingumas, sumažinant požymius ir simptomus bei sąnarių pakenkimo progresavimo greitį reumatoidinio artrito atveju per 104 savaites. Pasibaigus pirmosioms 104 savaitėms, 497 pacientai buvo įtraukti į atvirąją tyrimo tęstinę fazę, kurios metu 10 metų kas antrą savaitę vartojo po 40 mg Humira.

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

Pagrindinis I, II ir III RA tyrimų tikslas ir antrinis IV RA tyrimo tikslas buvo nustatyti pacientų dalį (procentais), kuriems pasiekiamas ACR 20 atsakas 24-ąją ar 26-ąją savaitę. Pagrindinis V RA tyrimo tikslas buvo nustatyti pacientų dalį (procentais), kuriems pasiekiamas ACR 50 atsakas 52-ąją savaitę. III ir V RA tyrimai turėjo papildomus pagrindinius tikslus - 52-ąją savaitę įvertinti ligos progresavimo lėtėjimą (nustatytą remiantis rentgeno tyrimais). III RA tyrimo pagrindinis tikslas taip pat buvo nustatyti pakitusią gyvenimo kokybę. Pagrindinis RA VI ir VII tyrimų vertinimo kriterijus buvo skausmas injekcijos vietoje iškart po injekcijos, įvertintas taikant 0–10 cm VAS.

ACR atsakas

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

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

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

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

^b 40 mg Humira kas antrą savaitę.

^c MTX = metotreksatas.

^{**}p<0,01 Humira lyginant su placebo.

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

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

IV RA tyrimo metu pacientų, vartojusių Humira 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 Humira gydyti pacientai pasiekė statistiškai reikšmingą ACR 20 ir 50 atsaką lyginant su placebo, praėjus jau 1 – 2 savaitėms nuo gydymo pradžios.

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

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

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

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

52 savaitę 42,9 % pacientų, gavusių kombinuotą gydymą Humira / metotreksatu, pasiekė klinikinę remisiją (DAS 28 (CRB) <2,6), lyginant su 20,6 % pacientų, gavusių gydymą metotreksato monoterapija ir 23,4 % pacientų, gavusių gydymą Humira monoterapija. Kombinuotas gydymas Humira / metotreksatu buvo kliniškai ir statistiškai pranašesnis už gydymą metotreksato ($p < 0,001$) ir Humira ($p < 0,001$) 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 Humira monoterapiją ar gydymą Humira / metotreksato deriniu, kurie perėjo į atvirojo tyrimo tęstinę fazę, 171 asmuo užbaigė 10 metų gydymą Humira. Buvo pranešta, kad 109 asmenys (63,7 %) iš jų 10-aisiais metais buvo remisijoje.

Rentgenologinis atsakas

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

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

	Placebas / MTX ^a	Humira / MTX 40 mg kas antrą savaitę	Placebas / MTX-Humira / 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 indeksas	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^ametotreksatas

^b95 % pasikliautiniai intervalai pokyčių rodiklių skirtumams tarp metotreksato ir Humira.

^cRemiantis analize

^dSąnarinio tarpo susiaurėjimas

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

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

	MTX N = 257 (95 % pasikliautinis intervalas)	Humira N = 274 (95 % pasikliautinis intervalas)	Humira / 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

^ap-reikšmė iš porinio metotreksato monoterapijos palyginimo su Humira / metotreksato kombinuotu gydymu, naudojant *Mann-Whitney U* testą.

^bp-reikšmė iš porinio Humira monoterapijos palyginimo su Humira / metotreksato kombinuotu gydymu, naudojant *Mann-Whitney U* testą.

^cp-reikšmė iš porinio Humira 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 Humira/metotreksatu grupėje (atitinkamai 63,8 % ir 61,2 %), lyginant su metotreksato monoterapija (atitinkamai 37,4 % ir 33,5 %, $p < 0,001$) ir Humira monoterapija (atitinkamai 50,7 %, $p < 0,002$ ir 44,5 %, $p < 0,001$).

V RA tyrimo atvirojoje tęstinėje fazėje vidutinis pasikeitimas 10 metais nuo pradinės reikšmės pagal modifikuotą Bendrąjį *Sharp* indeksą buvo 10,8; 9,2 ir 3,9 pacientams, iš pradžių atsitiktine tvarka atitinkamai paskirtiems į gydymo vien metotreksatu, vien Humira ir gydymo Humira / metotreksato derinių grupes. Atitinkamos pacientų, kuriems atliekant radiografinius tyrimus nebuvo nustatytas progresavimas, proporcijos buvo 31,3 %, 23,7 % ir 36,7 %.

Gyvenimo kokybė ir fizinė funkcija

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė ir fizinė funkcija buvo vertinama naudojant Sveikatos vertinimo klausimyno (*Health Assessment Questionnaire* (HAQ)) neįgalumo indeksą keturių orginalių pakankamų ir gerai kontroliuojamų tyrimų metu. Tai buvo iš anksto nustatytas pagrindinis 52 savaičių III RA tyrimo tikslas. Vartojant visas Humira dozes (visus dozavimo režimus) šių keturių tyrimų metu, statistiškai reikšmingai daugiau pagerėjo HAQ neįgalumo indeksas nuo pradinio lygio iki 6 mėn. lyginant su placebo, o III RA tyrimo metu tai stebėta 52-ąją savaitę. Šių keturių tyrimų metu visų Humira dozių (dozavimo režimų) sveikatos klausimyno trumpos formos (SF 36) rezultatai patvirtino šiuos duomenis, gauti statistiškai reikšmingi fizinio pajėgumo įvertinimo (angl. *physical component summary*, PCS) rezultatai bei statistiškai reikšmingi skausmo ir gyvybingumo skalių įvertinimo rezultatai, kai buvo vartojama 40 mg dozė kas antrą savaitę. Statistiškai reikšmingas nuovargio sumažėjimas, nustatytas pagal funkcinio lėtinių ligų gydymo vertinimo (angl. *functional assessment of chronic illness therapy* (FACIT)) klausimyno balus, pastebėtas visų trijų (I, III, IV RA) tyrimų, per kuriuos jis buvo vertinamas, metu.

III RA tyrimo metu, dauguma pacientų, kuriems pagerėjo fizinė funkcija ir kurie tęsė gydymą, pagerėjimą išlaikė iki atvirojo gydymo 520 savaitės (120 mėnesių). Gyvenimo kokybės pagerėjimas buvo vertinamas iki 156 savaitės (36 mėnesių) ir nustatyta, kad pagerėjimas išliko per tą laikotarpį.

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

Skausmas injekcijos vietoje

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

Ankilozuojantis spondilitas (AS)

Dviejų randomizuotų, 24 savaitių trukmės, dvigubai koduotų, placebo kontroliuojamų tyrimų metu, Humira 40 mg kas antrą savaitę efektyvumas buvo vertintas 393 pacientams, sergantiems aktyviu ankilozuojančiu spondilitu (vidutinis pradinis ligos aktyvumo balas [*Bath* ankilozuojančio spondilito ligos aktyvumo indeksas – angl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)] buvo 6,3 visose grupėse), kuriems nebuvo gautas pakankamas atsakas skiriant įprastinį gydymą. Septyniasdešimt devyniems (20,1 %) pacientams kartu buvo skiriama ligą modifikuojančių priešreumatinių vaistų, o trisdešimt septyniems (9,4 %) – gliukokortikoidų. Pasibaigus koduotai tyrimo fazei, atviro tyrimo pratęsimo metu pacientai dar iki 28 savaitių vartojo po 40 mg Humira kas antrą savaitę į poodį. Asmenys (n = 215, 54,7 %), kuriems 12 ar 16, ar 20 savaitę nebuvo pasiektas ASAS 20 (Ankilozuojančio spondilito vertinimo skalė – angl. *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 Humira gydytiems pacientams statistiškai reikšmingai palengvėjo ankilozuojančio spondilito požymiai ir simptomai lyginant su placebo gavusia grupe. Reikšmingas atsakas pastebėtas 2 savaitę ir išliko 24 savaites (12 lentelė).

12 lentelė
Efektyvus atsakas placebo kontroliuojamame AS tyrime –I tyrime
Požymių ir simptomų palengvėjimas

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

***, ** Statistiškai reikšminga, kai $p < 0,001$, $p < 0,01$ lyginant visas reikšmes Humira ir placebo grupėse 2, 12 ir 24 savaitę

^a Ankilozuojančio spondilito vertinimo skalė (angl. *Assessments in Ankylosing Spondylitis*)

^b *Bath* ankilozuojančio spondilito ligos aktyvumo indeksas (angl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)

Humira vartojusiems pacientams simptomai reikšmingai labiau palengvėjo 12 savaitę ir šis atsakas išliko iki 24 savaitės ir pagal SF36, ir pagal Ankilozuojančio spondilito gyvenimo kokybės klausimyną – 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

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

Tyrimas aSpA-brp I

Gydymas Humira, po skiriant 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 Humira 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 aklo laikotarpio sekė atviro tyrimo laikotarpis, kurio metu pacientai dar 144 savaites gavo 40 mg Humira kas antrą savaitę po oda. 12 savaitę gauti rezultatai rodė, kad aktyvaus aSpA-brp simptomai ir požymiai statistiškai reikšmingai palengvėjo Humira gydytų pacientų grupėje, lyginant su placebo grupe (13 lentelė).

13 lentelė
Gydymo veiksmingumo atsakas placebo kontroliuojamame aSpA-brp Ityrime

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

^a Vertinimas pagal spondiloartrito tarptautinę draugiją, angl. *Assessments in SpondyloArthritis international Society*

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

^c Ankilozuojančio spondilito ligos aktyvumo balas, angl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*

^d pokyčių nuo pradinės vertės vidurkis

^e n=91 placebo ir n=87 Humira

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

^g n=73 placebo ir n=70 Humira

^h Kanados spondiloartrito tyrimų konsorciūmas, angl. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*

ⁱ n=84 placebo ir Humira

^j n=82 placebo ir n=85 Humira

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

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

Uždegimo slopinimas

Reikšmingas Humira 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

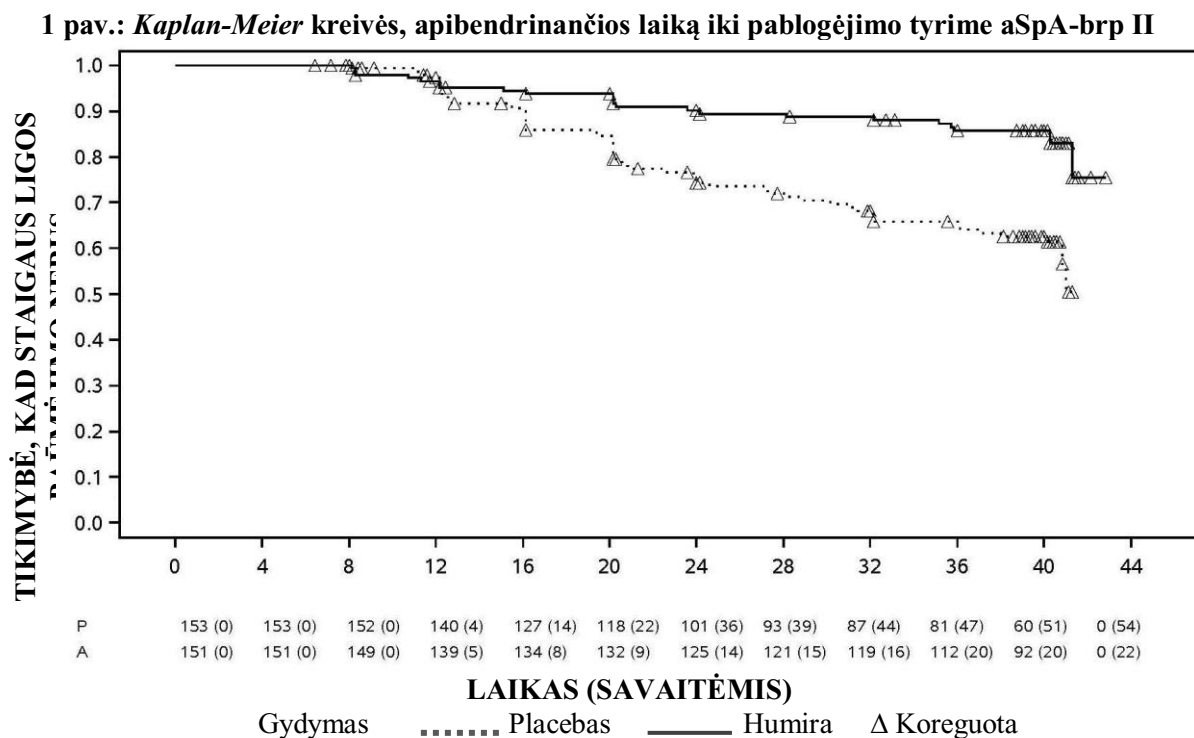
Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė ir fizinės funkcijos buvo vertintos naudojantis HAQ-S ir SF-36 klausimynais. Humira gydomų pacientų HAQ-S bendrasis indeksas ir SF-36 fizinio komponento indeksas (angl. *Physical Component Score, PCS*) 12 savaitę statistiškai reikšmingai pagerėjo, vertinant pradinius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

aSpA-brp II tyrimas

I 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 Humira 40 mg kas antrą savaitę. Šiems pacientams taip pat buvo objektyvių sakroileinių sąnarių ar stuburo uždegimo požymių, matomų atlikus MRT, ar buvo padidėjęs dj-CRB kiekis. Pacientai, kurie atvirojo periodo metu pasiekė bent

12 savaičių trukmės ilgalaikę remisiją (n=305) (ASDAS < 1,3 16, 20, 24 ir 28 savaitę), vėliau buvo atsitiktine tvarka paskirti gauti papildomas 40 savaičių dvigubai koduoto placebo kontroliuojamo periodo metu arba tęstinį gydymą Humira 40 mg kas antrą savaitę (n=152), arba gauti placebo (n=153) (bendra tyrimo trukmė – 68 savaitės). Tiriamiesiems, kuriems dvigubai koduoto periodo metu pasireiškė staigus ligos paūmėjimas, buvo suteikta galimybė bent 12 savaičių gauti gelbstimą gydymą Humira 40 mg kas antrą savaitę.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems iki 68-osios tyrimo savaitės nepasireiškė staigus ligos paūmėjimas, dalis. Staigus ligos paūmėjimas buvo apibrėžtas kaip ASDAS $\geq 2,1$, įvertintas dviejų iš eilės vizitų metu kas keturias savaites. Didesnė Humira 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.)



Pastaba: P = Placebas (Skaičius tų, kuriems yra rizika (staigiai paūmėjusi liga)); A = HUMIRA (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 gelbstimą gydymą Humira, iš kurių 37 (56,9 %) vėl pasiekė remisiją (ASDAS < 1,3) po 12 savaičių atvirojo gydymo atnaujinimo.

Iki 68-osios savaitės be pertraukos Humira 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

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

^a Vertinimas pagal spondiloartrito tarptautinę draugiją (angl. *Assessment of SpondyloArthritis international Society*)

^b Pradinis įvertinimas yra apibrėžiamas kaip atvirojo gydymo pradinis įvertinimas, kai pacientams yra aktyvi liga.

^c Ankilozuojančio spondilito ligos aktyvumo balas (angl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*)

^d Dalinis staigus ligos paūmėjimas apibrėžiamas kaip ASDAS $\geq 1,3$, bet $< 2,1$ dviejų iš eilės vizitų metu.

***, ** Atitinkamai statistiškai reikšmingas skirtumas $p < 0,001$ ir $< 0,01$ visiems Humira ir placebo palyginimams.

Psoriazinis artritas

Humira, 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 Humira kas antrą savaitę.

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

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

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

*** $p < 0,001$ visiems Humira ir placebo palyginimams

* $p < 0,05$ visiems Humira ir placebo palyginimams

N/T netaikytina

I PsA tyrimo ACR atsakas buvo panašus, taikant ar netaikant kombinuotą gydymą su metotreksatu.

ACR atsakas išliko ir atviro tęstinio tyrimo, trukusio iki 136 savaičių, metu.

Rentgenogramos pokyčiai buvo vertinami psoriazinio artrito tyrimų metu. Rankų, riešų ir pėdų rentgenogramos buvo daromos prieš pradedant gydyti, dvigubai koduoto tyrimo etapo, kurio metu pacientai vartojo Humira arba placebo, 24-ąją savaitę ir atviro tyrimo etapo, kurio metu visi tiriamieji vartojo Humira, 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 Humira, 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 $0,0 \pm 1,9$ ($p < 0,001$) Humira gydytų grupėje (48 savaitę).

Iš Humira gydytų asmenų, kurių rentgenograma ligos progresavimo nuo tyrimo pradžios iki 48 savaitės nerodė ($n = 102$), 84 % rentgenograma progresavimo nerodė ir per 144 gydymo savaites.

Humira 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

Humira saugumas ir veiksmingumas buvo tiriamas randomizuotuose, dvigubai koduotuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo lėtine plokšteline psoriaze (apima ≥ 10 % KPP, o psoriazės ploto ir sunkumo indeksas (PPSI) yra ≥ 12 arba ≥ 10) sergantys suaugę pacientai, kuriems buvo numatoma skirti sisteminį gydymą ar fototerapiją. 73 % I ir II psoriazės tyrimuose dalyvavusių pacientų anksčiau buvo skirtas sisteminis gydymas ar fototerapija. Humira 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 plauštakų ir (arba) pėdų psoriazei, ir kuriems buvo numatoma skirti sisteminį gydymą.

I psoriazės tyrimo (REVEAL) metu per tris gydymo periodus buvo tirta 1212 pacientų. A periodo metu pacientai gavo placebo arba pradinę 80 mg Humira dozę, po kurios praėjus savaitei, buvo skiriama po 40 mg preparato kas antrą savaitę. Po 16 gydymo savaičių pacientai, pasiekę mažiausiai PPSI 75 atsaką (PPSI rodiklio pagerėjimas – mažiausiai 75 %, lyginant su pradiniu rodikliu), perėjo į B periodą ir, atviros fazės metu, kas antrą savaitę vartojo po 40 mg Humira. 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 Humira 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 Humira 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 Humira dozę, vėliau 16 savaičių (pradedant praėjus savaitei po pradinės dozės paskyrimo) skiriant po 40 mg kas antrą savaitę. Nėra Humira 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 Humira buvo skiriamas dar bent 108 papildomas savaites.

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

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

	Placebas N=398 n (%)	Humira 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 pacientų, pasiekusių PPSI 75 atsaką, procentinė reikšmė buvo apskaičiuota pagal dažnį centre		
^b p<0,001, palyginant Humira ir placebo		

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

	Placebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Humira 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 palyginant Humira ir placebo			
^b p<0,001 palyginant Humira ir metotreksatą			
^c p<0,01 palyginant Humira ir placebo			
^d p<0,05 palyginant Humira ir metotreksatą			

I psoriazės tyrimo metu 28 % pacientų, kuriems gautas atsakas PPSI 75, ir kurie dar kartą pakliuvo į placebo grupę 33 savaitę, stebėtas „adekvataus atsako netekimas“ (PPSI rodiklis po 33 savaitės ir po ar iki 52 savaitės rodė, kad buvo gautas <PPSI 50 atsakas, lyginant su pradiniu rodikliu, kaip mažaisiais 6 taškų PPSI rodiklio padidėjimas, lyginant su 33 savaitę), tuo tarpu tai stebėta 5 % Humira 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 Humira buvo tęsiamas iki 52 savaitės I psoriazės tyrimo metu ir toliau pratęstas atviro tęstinio tyrimo metu. Po 108-ų papildomų tęstinio tyrimo savaitių (iš viso 160 savaitių) PPSI 75 ir aiškus ar minimalus PGA atsakas buvo stebėtas atitinkamai 74,7 % ir 59,0 % pacientų. Išanalizavus visus pacientus, kurie iš tyrimo pasitraukė dėl nepageidaujamų reiškinių ar nepakankamo gydymo efektyvumo, ar kuriems reikėjo didinti vaisto dozę (šiems pacientams gydymas buvo vertinamas kaip neveiksmingas), PPSI 75 ir aiškus ar minimalus PGA atsakas po 108 papildomų atviro tęstinio tyrimo savaitių (iš viso 160 savaitių) buvo atitinkamai 69,6 % ir 55,7 %.

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

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

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

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

III psoriazės tyrimo (REACH) buvo lyginami Humira 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 Humira dozė, vėliau – po 40 mg dozė kas antrą savaitę (pradedant po vienos savaitės nuo pradinės dozės skyrimo) arba placebo 16 savaitę. Šešioliktoją savaitę pagal PGA (angl. *Physician Global Assessment* – bendrąjį gydytojo įvertinimą) skalę „švarias“ arba „beveik švarias“ plaštakas ir (arba) pėdas turėjo statistiškai reikšmingai daugiau pacientų, gydytų Humira, lyginant su placebo vartojusiais pacientais (atitinkamai 30,6 % ir 4,3 % [$p = 0,014$]).

IV psoriazės tyrimo metu buvo lyginamas Humira ir placebo veiksmingumas bei saugumas 217 pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo ir sunki nagų psoriazė. Pacientai, gavę pradinę 80 mg Humira dozę, po to 26 savaites gavo po 40 mg Humira kas antrą savaitę (pradedant praėjus vienai savaitei nuo pradinės dozės) arba placebo ir toliau atvirai buvo gydomi Humira 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 Humira buvo naudingas pacientams, kuriems kartu buvo pažeisti skirtingo dydžio odos plotai ($KPP \geq 10\%$ (60 % pacientų), $KPP < 10\%$ ir $\geq 5\%$ (40 % pacientų)).

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

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

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

Supūliavęs hidradenitas

Humira 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 placebą arba Humira pradinę 160 mg dozę 0 savaitę, 80 mg – 2 savaitę ir 40 mg kas savaitę, pradedant nuo 4 savaitės iki 11 savaitės. Tyrimo metu nebuvo leidžiama tuo pat metu vartoti antibiotikų. Po 12 gydymo savaitių pacientai, kurie A laikotarpiu gydyti Humira, B laikotarpiu pakartotinės atsitiktinės atrankos būdu buvo suskirstyti į 1-3 gydymo grupes (Humira 40 mg kas savaitę, Humira 40 mg kas antrą savaitę arba placebo nuo 12 iki 35 savaitės). Pacientams, kurie atsitiktinės atrankos būdu A laikotarpiu buvo paskirti gauti placebą, B laikotarpiu buvo paskirta Humira 40 mg kas savaitę.

Tyrime HS-II (PIONEER II) buvo tiriami 326 pacientai, gydyti 2 laikotarpiais. A laikotarpiu pacientai gavo placebą arba Humira pradinę 160 mg dozę 0 savaitę, 80 mg – 2 savaitę ir 40 mg kas savaitę, pradedant nuo 4 savaitės iki 11 savaitės. 19,3 % pacientų tyrimo metu tęsė tyrimo pradžioje pradėtą gydymą geriamaisiais antibiotikais. Po 12 gydymo savaitių pacientai, kurie A laikotarpiu gydyti Humira, B laikotarpiu pakartotinės atsitiktinės atrankos būdu buvo suskirstyti į 1-3 gydymo grupes (Humira 40 mg kas savaitę, Humira 40 mg kas antrą savaitę arba placebo nuo 12 iki 35 savaitės). Pacientams, kurie atsitiktinės atrankos būdu A laikotarpiu buvo paskirti gauti placebą, 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 Humira 40 mg. Vidutinė ekspozicija visoje adalimumabo populiacijoje buvo 762 dienos. Visuose trijuose tyrimuose pacientai kasdien naudojo vietinį antiseptinį pavilgą.

Klinikinis atsakas

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

12 savaitę reikšmingai didesnis pacientų, gydytų Humira 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). Humira gydyti pacientai turėjo reikšmingai mažesnę ligos staigaus paūmėjimo („pliūpsnio“) riziką pradiniu 12 savaitių laikotarpiu.

19 lentelė: veiksmingumo rezultatai 12 savaitę, I ir II HS tyrimai

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

* $p < 0,05$, *** $p < 0,001$, Humira lyginant su placebo

^a Tarp visų atsitiktinės atrankos būdu atrinktų pacientų.

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

Gydymas Humira 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 Humira gydytais pacientais (atitinkamai 23,0 % ir 11,4 %, vertinant abscesus, ir 30,0 % bei 13,9 %, vertinant nutekamąsias fistules).

12 savaitę Humira 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 Humira 40 mg kas savaitę 12 savaitę, HiSCR vertinimas 36 savaitę buvo aukštesnis tiems pacientams, kuriems tęstas gydymas Humira, vartojant preparato kas savaitę, palyginti su pacientais, kuriems preparato dozavimo dažnis buvo sumažintas iki preparato vartojimo kas antrą savaitę arba kuriems gydymas buvo nutrauktas (žr. 20 lentelę).

20 lentelė: pacientų^a, pasiekusių HiSCR^b, skaičius 24 ir 36 savaites po jų perskirstymo 12 savaitę, iki tol gavus gydymą Humira kas savaitę

	Placebas (nutrauktas gydymas) N = 73	Humira 40 mg kas antrą savaitę N = 70	Humira 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 %)
^c Pacientai, kuriems bent iš dalies pasireiškė atsakas į gydymą Humira 40 mg kas savaitę per 12 gydymo savaičių.			
^d Pacientams, kurie atitiko protokolui nustatytus kriterijus, vertinant atsako praradimą arba nesant būklės pagerėjimo, buvo nurodyta tyrimų nebetęsti ir jie buvo vertinami kaip pacientai be atsako į gydymą.			

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

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

Krono liga

Humira saugumas ir veiksmingumas buvo vertinamas 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 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 Humira 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 Humira 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 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	Humira 80/40 mg N = 75	Humira 160/80 mg N = 76	Placebas N = 166	Humira 160/80 mg N = 159
4-ąją savaitę					
Klinikinė remisija	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinikinis atsakas (PA-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Visos p-reikšmės gautos lyginant Humira grupės duomenis su placebo grupės duomenimis.

* p < 0,001

** p < 0,01

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

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

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

22 lentelė
Klinikinės remisijos ir atsako palaikymas
(pacientų procentas)

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

* $p < 0,001$ lyginant Humira grupės duomenis su placebo grupės duomenimis

** $p < 0,02$ lyginant Humira grupės duomenis su placebo grupės duomenimis

^a Vartoję kortikosteroidus tyrimo pradžioje

Iš pacientų, kuriems nebuvo gautas atsakas 4-ąją savaitę, 43 % palaikomąjį gydymą Humira 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 272/777 pacientų iš II ir III CD tyrimo buvo stebimi mažiausiai 3 metus atviro gydymo adalimumabu metu. Atitinkamai 88 ir 189 pacientams išliko klinikinė remisija. Klinikinis atsakas (CR-100) išsilaikė atitinkamai 102 ir 233 pacientams.

Gyvenimo kokybė

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

Opinis kolitas

Atsitiktinių imčių dvigubai koduotų placebo kontroliuojamų tyrimų metu buvo vertinamas Humira 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 Humira 0-inę savaitę ir 80 mg 2-ą savaitę, arba 80 mg Humira 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 Humira 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 Humira pradinė dozė, 8-ą savaitę klinikinė remisija buvo statistiškai žymiai didesnė (vertinant procentais), palyginti su remisija,

kuri buvo pasiekta vartojant placebą: atitinkamai 18 % palyginti su 9 %, $p=0,031$, ir 17 % palyginti su 9 %, $p=0,019$). Tarp tų 21 iš 41 (51 %) Humira 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	Humira 40 mg kas II-ą savaitę
52-oji savaitė	N=246	N=248
Klinikinis atsakas	18 %	30 %*
Klinikinė remisija	9 %	17 %*
Gleivinės gijimas	15 %	25 %*
Remisija nutraukus steroidų vartojimą ≥ 90 parų ^a	6 % (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 yra ≤ 2 be tarpinio balo > 1 ;

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

* $p<0,05$ Humira vartojusios grupės duomenis lyginant su placebą vartojusios grupės duomenimis

** $p<0,001$ Humira vartojusios grupės duomenis lyginant su placebą vartojusios grupės duomenimis

^a Tiems, kurie pradžioje vartojo kortikosteroidus

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

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

UC-I ir UC-II tyrimuose dalyvavusieji pacientai galėjo rinktis, ar pereiti į atvirą ilgalaikį tęstinį tyrimą (UC-III). Po 3 metų gydymo adalimumabu 75 % (301/402) ir toliau buvo klinikinėje remisijoje pagal dalinį Mayo skalės balą.

Hospitalizacijos dažnis

Per 52 savaites UC-I ir UC-II tyrimuose stebėtas mažesnis hospitalizacijos dėl visų priežasčių ir hospitalizacijos dėl opinio kolito dažnis gydomų adalimumabu grupėje palyginus su placebo grupe. Adalimumabo grupėje hospitalizacijos dėl visų priežasčių skaičius buvo 0,18 paciento metų palyginus su 0,26 paciento metų placebo grupėje ir atitinkamai hospitalizacijos dėl opinio kolito buvo 0,12 paciento metų palyginus su 0,22 paciento metų.

Gyvenimo kokybė

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

Uveitas

Humira 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 Humira dozę ir vėliau kas antrą savaitę pradedant nuo kitos savaitės po pradinės dozės gavo po 40 mg. Kartu buvo leidžiama vartoti pastovias vieno nebiologinio imunosupresanto dozes.

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

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

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

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

Klinikinis atsakas

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

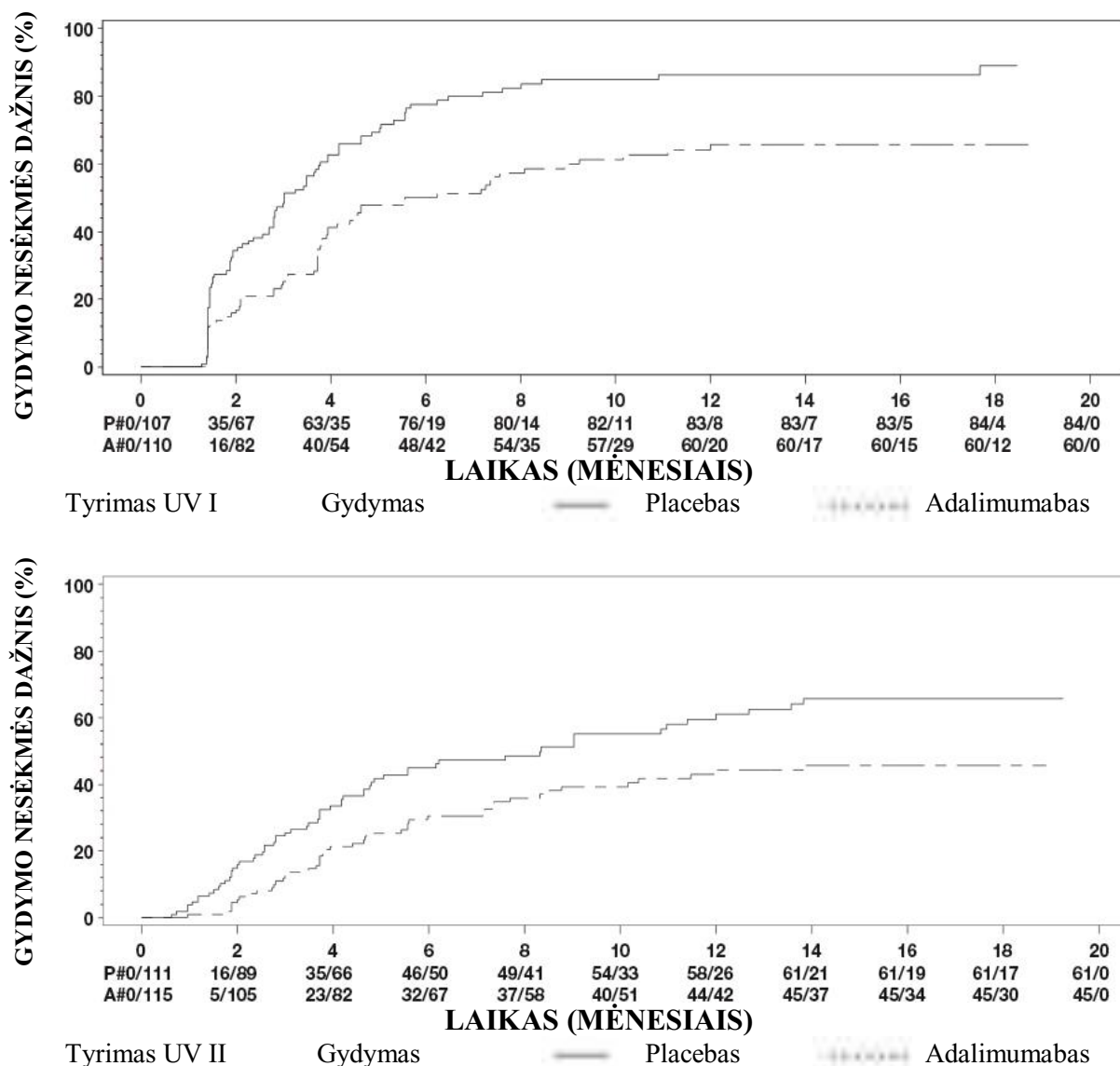
24 lentelė
Laikas iki gydymo nesėkmės tyrimų UV I ir UV II metu

Analizė gydymas	N	Nesėkmė N (%)	Vidutinis laikas iki nesėkmės (mėnesiai)	RS^a	PI 95 % RS^a	P reikšmė^b
Laikas iki gydymo nesėkmės 6 savaitę ar po 6 savaitės tyrimo UV I metu						
Pirminė analizė (ITT)						
Placebas	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumabas	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
Laikas iki gydymo nesėkmės 2 savaitę ar po 2 savaitės tyrimo UV II metu						
Pirminė analizė (ITT)						
Placebas	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumabas	115	45 (39,1)	NA ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

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

- ^d Rizikos santykis (RS), palyginus adalimumabą ir placebo, vertinant proporcingą rizikos regresiją, kai veiksnys yra gydymas.
- ^e Dvipusio p reikšmė iš *log rank* testo.
- ^f NA = neapskaičiuojama. Mažiau nei pusei rizikos grupės asmenų nustatytas įvykis.

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



Pastaba: P# = Placebas (reiškinių skaičius / riziką turinčių reiškingų skaičius); A# = HUMIRA (reiškinių skaičius/riziką turinčių reiškingų skaičius)

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

Buvo nuspręsta, kad iš 424 tiriamųjų, dalyvavusių ilgalaikiuose nekontroliuojamuose tyrimuose UV I ir UV II, 60 tiriamųjų netinka dalyvauti tyrime (pvz., dėl deviacijų arba dėl kataraktos operacijos ar vitrektomijos, kaip antrinės diabetinės retinopatijos komplikacijos) ir jie nebuvo įtraukti į pagrindinę veiksmingumo analizę. Iš 364 likusių pacientų, 269 vertintini pacientai (74%) pasiekė 78-ąją atvirojo gydymo adalimumabu savaitę. Remiantis stebėjimo duomenimis, 216 (80,3 %) pacientų, kartu

vartojantiems $\leq 7,5$ mg steroidų dozę per parą, bei 178 (66,2%) steroidų nevartojantiems pacientams, ligos pasireiškimo nebuvo (nebuvo aktyvių uždegiminių pažeidimų, PK ląstelių laipsnis $\leq 0,5+$, SD laipsnis $\leq 0,5+$). 88,6 % akių 78 savaitę GKRA pagerėjo arba išliko toks pat (< 5 raidžių pablogėjimas). Duomenys gauti po 78 savaitės buvo panašūs į pateiktus rezultatus, tačiau po to laiko - įtrauktų tiriamųjų skaičius sumažėjo. Bendrai, tarp pacientų, kurie pasitraukė iš tyrimo, 18 % dalyvavimą tyrime nutraukė dėl nepageidaujamo poveikio reiškinių, 8 % dėl nepakankamo atsako į gydymą adalimumabu.

Gyvenimo kokybė

Abiejuose klinikiniuose tyrimuose buvo vertinamos su regos funkcionavimu susijusios pasekmės, apie kurias pranešė pacientai, naudojant NEI VFQ-25. Humira 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 Humira, palyginus su placebo, skaitinėmis vertėmis vertinant spalvinį regėjimą tyrimo UV I metu ir spalvinį regėjimą, periferinį ir artimąjį regėjimą – tyrimo UV II metu.

Imunogeniškumas

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

Reumatoidinio artrito I, II ir III tyrimų pacientai per 6 – 12 mėnesių kartotinai buvo tiriami dėl antikūnų prieš adalimumabą. Pagrindiniuose tyrimuose antikūnų prieš adalimumabą buvo nustatyta 5,5 % (58 iš 1053) adalimumabu gydytų pacientų, lyginant su 0,5 % (2 iš 370) vartojusiųjų placebo. Šių antikūnų nustatyta 12,4 % kartu metotreksato nevartojusių pacientų lyginant su 0,6 % vartojusių adalimumabą kartu su metotreksatu.

Antikūnų prieš adalimumabą buvo nustatyta 15,8 % (27 iš 171) 4-17 metų amžiaus pacientų, sergančių jaunatviniu idiopatinio poliartritu ir gydytų adalimumabu. Pacientams, kurie kartu nebuvo gydyti metotreksatu, dažnis buvo 25,6 % (22 iš 86), lyginant su 5,9 % (5 iš 85), kuriems adalimumabas buvo skiriamas kartu su metotreksatu. Tarp 2– < 4 metų ar 4-erių metų ir vyresnių pacientų, sveriančių < 15 kg, sergančių jaunatviniu idiopatinio artritu, 7 % (1 iš 15) buvo rasta antikūnų prieš adalimumabą ir vienas iš šių pacientų kartu vartojo metotreksato.

Pacientams, sergantiems su entezitu susijusiu artritu, antikūnų prieš adalimumabą buvo nustatyta 10,9 % (5 iš 46) pacientų, gydytų adalimumabu. Tarp pacientų, kurie kartu nebuvo gydyti metotreksatu, antikūnų prieš adalimumabą buvo nustatyta 13,6 % (3 iš 22), lyginant su 8,3 % (2 iš 24), kuriems adalimumabas buvo skiriamas kartu su metotreksatu.

Pacientams, sergantiems psoriaziniu artritu, antikūnai prieš adalimumabą buvo rasti 38 iš 376 tiriamųjų (10%), kurie buvo gydyti adalimumabu. Tarp pacientų, kuriems kartu nebuvo skiriama metotreksato, dažnis buvo 13,5 % (24 iš 178 tiriamųjų), lyginant su 7 % (14 iš 198 tiriamųjų), kai adalimumabas buvo vartojamas papildomai, gydant metotreksatu.

Pacientus, sergančius ankilozuojančiu spondilitu, gydant adalimumabu, antikūnai prieš adalimumabą buvo rasti 17 iš 204 tiriamųjų (8,3 %). Tarp pacientų, kuriems kartu nebuvo skiriama metotreksato, dažnis buvo 16 iš 185 (8,6 %), lyginant su 1 iš 19 (5,3 %), kai adalimumabas buvo vartojamas papildomai, gydant metotreksatu.

Pacientus, sergančius ašiniu spondiloartritu be radiologinių požymių, nuolat gydant adalimumabu antikūnai prieš adalimumabą buvo rasti 8 iš 152 tiriamųjų (5,3 %).

Tarp Krono liga sergančių pacientų antikūnų prieš adalimumabą nustatyta 7 iš 269 asmenų (2,6 %) ir 19 iš 487 asmenų (3,9 %) tarp opiniu kolitu sergančiųjų pacientų.

Tarp psoriaze sergančių suaugusių pacientų antikūnų prieš adalimumabą nustatyta 77 iš 920 gydymui vien tik adalimumabą vartojusių asmenų (8,4 %).

Suaugusiems pacientams sergantiems plokšteline psoriaze, gaunantiems ilgalaikę adalimumabo monoterapiją ir dalyvaujantiems gydymo nutraukimo ir pakartotinio gydymo tyrime, antikūnų prieš adalimumabą nustatymo dažnis (11 iš 482 pacientų, 2,3 %) pakartotino gydymo metu buvo panašus kaip ir prieš gydymo nutraukimą (11 iš 590 pacientų, 1,9 %).

Tarp vaikų, sergančių psoriaze 5 iš 38 (13 % gydytų vien adalimumabu 0,8 mg/kg) tiriamųjų buvo rasti antikūnai prieš adalimumabą.

Pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkiu supūliavusiu hidradenitu, antikūnų prieš adalimumabą buvo rasta 10 iš 99 (10,1 %) adalimumabu gydytų tiriamųjų.

Tarp vaikų, sergančių vidutinio sunkumo ir sunkia aktyvia Krono liga bei gydomų adalimumabu, antikūnų prieš adalimumabą atsiradimo dažnis buvo 3,3 %.

Antikūnų prieš adalimumabą buvo rasta 4,8 % (12 iš 249) suaugusių pacientų, sergančių neinfekciniu uveitu ir gydomų adalimumabu.

Tarp vaikų, sergančių vidutinio sunkumo ir sunkiu aktyviu opiniu kolitu, bei gydomų adalimumabu, antikūnų prieš adalimumabą atsiradimo dažnis buvo 3 %.

Kadangi imunogeniškumo analizė paremta specifišku preparatu, todėl negalima lyginti antikūnų, nukreiptų prieš kitus preparatus, kiekių.

Vaikų populiacija

Jaunatvinis idiopatinis artritas (JIA)

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas (JIpA)

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

JIpA I

Humira saugumas ir veiksmingumas buvo tirtas daugiacentrio, atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, paralelinių grupių klinikinio tyrimo metu, kuriame dalyvavo 171 vaikas (4-17 metų) sergantis jaunatviniu idiopatinio poliartritu. Atvirojoje įvadinėje fazėje pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes: gydomus MTX (metotreksatu) ir negydomus metotreksatu. Į metotreksatu negydomų grupę patekę pacientai buvo visai negydyti metotreksatu arba gydymas metotreksatu buvo nutrauktas bent dvi savaites prieš paskiriamą tiriamąjį vaistą. NVNU ir (arba) prednizono ($\leq 0,2$ mg/kg/parą ar daugiausiai 10 mg/parą) dozės nebuvo keistos. Atvirosios įvadinės fazės metu visi pacientai gavo nuo 24 mg/m² iki 40 mg (maksimaliai) Humira kas antrą savaitę 16 savaičių. Pacientų susiskirstymas pagal amžių ir minimalios, vidutinės ar maksimalios dozės gavimą atvirosios įvadinės fazės metu pateiktas 25 lentelėje.

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

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

Pacientai, kuriems buvo *Pediatric ACR 30* atsakas 16-ąją tyrimo savaitę, buvo tinkami suskirstyti atsitiktine tvarka į dvigubai koduoto tyrimo fazę ir gavo arba Humira 24 mg/m² (maksimali dozė 40 mg), arba placebo kas antrą savaitę dar 32 savaites arba iki tol, kol liga paūmėjo. Ligos paūmėjimas buvo apibrėžiamas kaip ≥ 30 % pablogėjimas nuo pradinio lygio ≥ 3 iš 6 *Pediatric ACR* pagrindinių kriterijų, ≥ 2 aktyvūs sąnariai ir jei >30 % pagerėjo nedaugiau nei 1 iš 6 kriterijų. Po 32 savaičių, arba ligai paūmėjus, pacientai galėjo būti įtraukti į atvirą tyrimo pratęsimo fazę.

26 lentelė
Pediatrinio ACR 30 atsakas JIA tyrime

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

^a Ped ACR 30/50/70 atsakas 48-ąją savaitę reikšmingai didesnis, nei placebo grupės pacientams

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Tarp tų, kuriems atsakas pasireiškė 16-ąją savaitę (n = 144), *Pediatric ACR 30/50/70/90* atsakas išliko iki šešių metų atvirojo gydymo fazėje tiems, kurie tyrime buvo gydomi Humira. Viso 19 pacientų, iš jų 11 iš pradinės 4-12 metų amžiaus grupės ir 8 iš pradinės 13-17 metų amžiaus grupės, buvo gydyti 6 metus ir ilgiau.

Bendras atsakas buvo žymiai geresnis ir rečiau atsirado antikūnų Humira ir MTX deriniu gydytiems pacientams, lyginant su gydytais vien Humira. Turint omenyje šiuos rezultatus, rekomenduojama gydymą Humira derinti su metotreksatu arba gydyti vien Humira, jei gydymas metotreksatu netinka (žr. 4.2 skyrių).

JIpA II

Humira 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 Humira injekcijos dozes kas antrą

savaite, neviršijant maksimalios 20 mg vienkartinės dozės. Tyrimo metu dauguma pacientų kartu taip pat vartojo MTX, o kortikosteroidų arba NVNU vartojo mažiau pacientų.

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

Su entezitu susijęs artritas

Humira saugumas ir veiksmingumas buvo tiriami daugiacentriame atsitiktinės atrankos, dvigubo kodavimo tyrime, kuriame dalyvavo 46 vaikai (nuo 6 iki 17 metų amžiaus), sergantys vidutinio sunkumo su entezitu susijusiu artritu. Pacientai atsitiktiniu būdu 12 savaičių kas antrą savaitę gavo Humira, skiriant jo 24 mg/m² kūno paviršiaus ploto iki maksimalios 40 mg dozės, arba placebą. Po dvigubo kodavimo laikotarpio sekė atviros tyrimo laikotarpis, kurio metu pacientams buvo skiriama Humira po 24 mg/m² kūno paviršiaus ploto iki maksimalios 40 mg dozės kas antrą savaitę, sušvirkščiant po oda, iki papildomų 192 savaičių. Pagrindinis vertinimo kriterijus buvo procentinis pokytis nuo pagrindinio vertinimo 12 savaitę, nustatant, kiek aktyvių sąnarių buvo pažeista artrito (sąnariai patinę ne dėl deformacijos arba sąnariai, netekę judrumo, kartu su skausmu ir (arba) padidėjusiu jautrumu). Humira vartojusiems pacientams pagrindinio vertinimo kriterijaus procentinio sumažėjimo vidurkis buvo -62,6 % (procentinio pokyčio mediana -88,9 %), lyginant su placebą vartojusiais pacientais, kurių pagrindinio vertinimo kriterijaus procentinio sumažėjimo vidurkis buvo -11,6 % (procentinio pokyčio mediana -50,0 %). Aktyvių artrito pažeistų sąnarių skaičiaus sumažėjimas išliko per atvirąjį tyrimo laikotarpį iki 156-osios tyrimo savaitės 26 iš 31 (84 %) Humira 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

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

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

	MTX ^a N=37	Humira 0,8 mg/kg kas antrą savaitę N=38
PPSI 75 ^b	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: švaru / minimalus pakenkimas ^c	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)
^a MTX = metotreksatas ^b p=0,027, Humira 0,8 mg/kg lyginant su MTX ^c p=0,083, Humira 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 Humira tyrimų su pacientais paaugliais, sergančiais supūliavusiu hidradenitu, nėra. Adalimumabo veiksmingumas, skiriant jo paaugliams supūliavusiam hidradenitui gydyti, yra prognozuotas remiantis jo veiksmingumu ir ekspozicijos-atsako santykiu suaugusiems pacientams, kuriems yra supūliavęs hidradenitas, bei tikimybe, kad ligos eiga, patofiziologija ir vaistinio preparato poveikis iš esmės panašūs į suaugusių pacientų ligos eigą, patofiziologiją ir vaistinio preparato poveikį, esant tokiems patiems ekspozicijos lygiams. Rekomenduojamos adalimumabo dozės saugumas paaugliams, sergantiems supūliavusiu hidradenitu, yra paremtas adalimumabo saugumo profilio požymių persikryžiovimu suaugusiems ir vaikams, skiriant vaistinio preparato panašiomis dozėmis ar dažniau (žr. 5.2 skyrių).

Krono liga vaikams

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

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

4-ąją savaitę, tiriamieji priklausomai nuo jų esamos kūno masės, buvo atsitiktinai suskirstyti 1:1 į Mažos dozės arba Standartinės dozės palaikomojo gydymo grupes. Žr. 28 lentelę.

28 lentelė Palaikomasis gydymas		
Paciento svoris	Maža dozė	Standartinė dozė
<40 kg	10 mg kas antrą savaitę	20 mg kas antrą savaitę
≥40 kg	20 mg kas antrą savaitę	40 mg kas antrą savaitę

Veiksmingumo rezultatai

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

Klinikinės remisijos ir klinikinio atsako (kai PKLAI sumažėjimas mažiausiai 15 balų lyginant su pradiniu) rezultatai pateikti 29 lentelėje. Gydymo kortikosteroidais arba imunomodulatoriais nutraukimo rodikliai pateikti 30 lentelėje.

29 lentelė Krono ligos vaikams tyrimas PKLAI (PCDAI) klinikinė remisija ir atsakas			
	Standartinė dozė 40/20 mg kas antrą savaitę N = 93	Maža dozė 20/10 mg kas antrą savaitę N = 95	P reikšmė*
26 savaitė			
Klinikinė remisija	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinikinis atsakas	59,1 %	48,4 %	0,073
52 savaitė			
Klinikinė remisija	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinikinis atsakas	41,9 %	28,4 %	0,038
* p reikšmė lyginant Standartinę dozę su Maža doze			

30 lentelė Krono ligos vaikams tyrimas Gydymo kortikosteroidais arba imunomodulatoriais nutraukimas ir fistulės remisija			
	Standartinė dozė 40/20 mg kas antrą savaitę	Maža dozė 20/10 mg kas antrą savaitę	P 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 nuožiu, 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 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 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

Humira saugumas ir veiksmingumas buvo vertinti daugiacentriame, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame klinikiniam 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 Humira 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 Humira 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 Humira 0,6 mg/kg (ne didesne kaip 40 mg) doze kas savaitę arba 0,6 mg/kg (ne didesne kaip 40 mg) palaikomąja doze kas antrą savaitę. Prieš pakeičiant tyrimo planą, 12 papildomų pacientų, kuriems buvo stebėtas klinikinis atsakas pagal PMS, buvo atsitiktine tvarka paskirti vartoti placebo, bet neįtraukti į patvirtinamąją veiksmingumo analizę.

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

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

Veiksmingumo rezultatai

Tyrimo pirminės vertinamosios baigtys buvo klinikinė remisija pagal PMS (apibrėžiama kaip PMS ≤ 2 be tarpinio balo > 1) 8-ą savaitę ir klinikinė remisija pagal FMS (visą Mayo skalės balą, angl. *Full Mayo Score*) (apibrėžiama kaip balas pagal Mayo skalę ≤ 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 Humira dvigubai koduotoje pradinėje grupėje pateikti 31 lentelėje.

31 lentelė. Klinikinė remisija pagal PMS 8-ą savaitę

	Humira^a Ne daugiau kaip 160 mg 0-ę savaitę / placebo 1-ą savaitę N=30	Humira^{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 Humira 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 Humira 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 Humira įsotinamosios 2,4 mg/kg dozės (ne daugiau kaip 160 mg) 0-ę savaitę ir 1-ą savaitę ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) 2-ą savaitę 1-a pastaba. Abi pradinės grupės 4-ą ir 6-ą savaitėmis vartojo 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg). 2-a pastaba. Pacientai, kuriems trūko duomenų 8-ą savaitę, buvo laikomi neatitinkančiais vertinamosios baigties.		

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

	Humira^a Ne daugiau 40 mg kas antrą savaitę N=31	Humira^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 Humira 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg) kas antrą savaitę ^b Humira 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg) kiekvieną savaitę ^c Pacientams, kurie pradžioje kartu vartojo kortikosteroidus Pastaba. Pacientai, kuriems trūko duomenų 52-ą savaitę arba kurie buvo paskirti kartotiniam įsotinamajam ar palaikomajam gydymui, buvo laikomi kaip neturėję atsako 52-os savaitės vertinamosioms baigtims		

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

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

33 lentelė. Tiriamųjų vertinamųjų baigčių rezultatai pagal PUCAI

	8-a savaitė	
	Humira ^a Ne daugiau kaip 160 mg 0-ą savaitę / placebas 1-ą savaitę N=30	Humira ^{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	
	Humira ^d Ne daugiau 40 mg kas antrą savaitę N=31	Humira ^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 Humira 2,4 mg/kg (ne daugiau kaip 160 mg) 0-ą savaitę, placebas 1-ą savaitę ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) 2-ą savaitę ^b Humira 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 Humira įsotinamosios 2,4 mg/kg dozės (ne daugiau kaip 160 mg) 0-ą savaitę ir 1-ą savaitę ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) 2-ą savaitę ^d Humira 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg) kas antrą savaitę ^e Humira 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 Humira gydytų pacientų, kuriems pakartotinai buvo skirtas įsotinamasis gydymas palaikomoju laikotarpiu, 2 iš 6 (33 %) pasiekė klinikinį atsaką pagal FMS 52-ą savaitę.

Gyvenimo kokybė

Humira 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

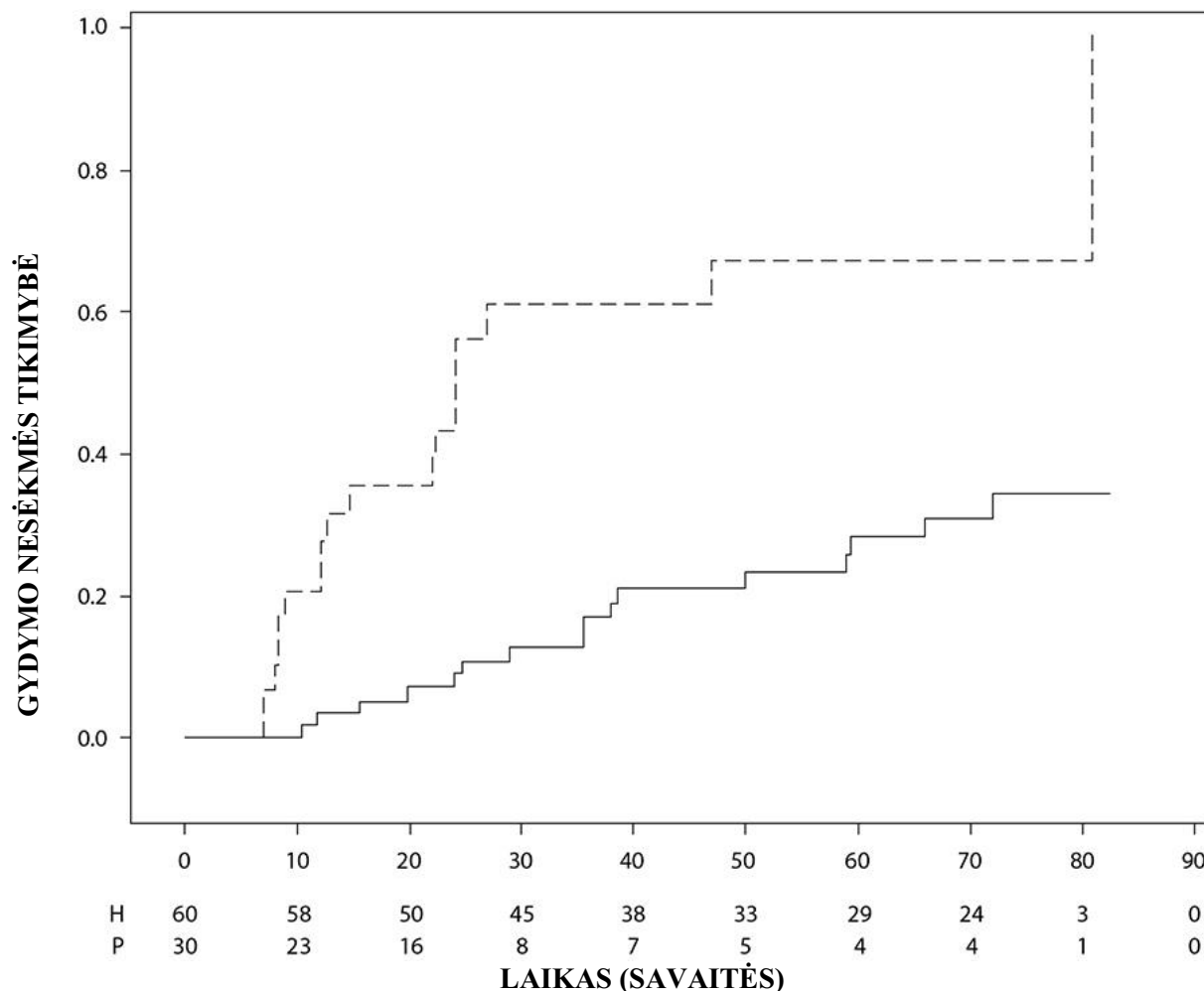
Humira saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas atsitiktinių imčių dvigubai koduoto kontroliuojamo tyrimo su 90-čia vaikų nuo 2 iki < 18 metų, kurie sirgo su aktyviu jaunatviniu idiopatinio artritu susijusiu neinfekciniu priekiniu uveitu ir kuriems bent 12 savaičių trukmės gydymas metotreksatu buvo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

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

Klinikinis atsakas

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

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



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

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbicija ir pasiskirstymas

Sušvirškstos į poodį vienkartinės 40 mg adalimumabo dozės absorbicija 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 40mg 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 švirškčiama 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 mažiausia koncentracija serume (esant pusiausvyrinei apykaitai) didėjo apytikriai proporcingai dozei po 20 mg, 40 mg ir 80 mg dozių, vartojamų kas antrą savaitę ir kas savaitę į poodį.

4-17 metų 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 kartu su adalimumabu metotreksato nevertota, ir $10,9 \pm 5,2 \mu\text{g/ml}$ (47,7 % CV), kai kartu vartota metotreksato.

ĮIP sergančių 2-4 metų amžiaus arba 4 metų ir vyresnių vaikų, sveriančių $< 15 \text{ kg}$, 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 mažiausia pusiausvyrinė koncentracija buvo $5 \mu\text{g/ml}$.

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

Krono liga sergantiems pacientams pradinio periodu, po įsotinamosios 80 mg Humira dozės 0-inę savaitę ir 40 mg Humira dozės 2-ąją savaitę, mažiausia adalimumabo koncentracija serume būna maždaug $5,5 \mu\text{g/ml}$. Pradinio periodu, po įsotinamosios 160 mg Humira dozės 0-inę savaitę ir 80 mg Humira dozės 2-ąją savaitę, mažiausia adalimumabo koncentracija serume būna maždaug $12 \mu\text{g/ml}$. Krono liga sergantiems pacientams, kurie vartojo palaikomąją 40 mg Humira dozę kas antrą savaitę, vidutinė pusiausvyrinė mažiausia koncentracija buvo maždaug $7 \mu\text{g/ml}$.

Suaugusiems pacientams, sergantiems supūliavusiu hidradenitu, po 160 mg Humira dozės 0-ąją savaitę ir 80 mg 2-ąją savaitę, 2-ąją ir 4-ąją savaitę pasiekama mažiausia adalimumabo koncentracija serume būna maždaug $7-8 \mu\text{g/ml}$. 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.

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 ($\pm\text{SD}$) adalimumabo koncentracija serume 4-ąją savaitę buvo $15,7 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$ pacientams $\geq 40 \text{ kg}$ (160/80 mg) ir $10,6 \pm 6,1 \mu\text{g/ml}$ pacientams $< 40 \text{ kg}$ (80/40 mg).

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

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

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

Uveitu sergantiems suaugusiems pacientams įsotinamoji dozė yra 80 mg adalimumabo 0-inę savaitę, vėliau pradedant 1-ąją savaitę kas antrą savaitę skiriant 40 mg adalimumabo buvo pasiekta maždaug 8-10 $\mu\text{g/ml}$ vidutinė pusiausvyrinė koncentracija.

Adalimumabo ekspozicija uveitu sergančių vaikų, organizme buvo prognozuota, naudojant populiacijos farmakokinetinį modeliavimą ir imitavimą, remiantis kryžminiais farmakokinetikos rodmenimis vaikams, sergantiems kitomis ligomis (vaikų psoriaze, jaunatviniu idiopatinio artritu, Krono liga ir su entezitu susijusiu artritu). Klinikinių įsotinamosios dozės < 6 metų 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 PedACR 50 (pagerėjimas mažiausiai 50 %, vertinant pagal Amerikos reumatologijos koledžo kriterijus) atsako. Adalimumabo koncentracija kraujo plazmoje, kuri sukelia pusę didžiausios PedACR 50 atsako tikimybės (EC50), buvo 3 $\mu\text{g/ml}$ (95 % pasikliautinis intervalas: 1-6 $\mu\text{g/ml}$).

Ekspozicijos-atsako santykis tarp adalimumabo koncentracijos ir veiksmingumo vaikų, sergančių sunkia lėtine plokšteline psoriaze, organizme buvo nustatytas pagal PPSI 75 (pagerėjimas 75 %, vertinant psoriazės pažeistą odos plotą ir ligos sunkumą) ir PGA (gydytojo bendro įvertinimo) kriterijus, kai oda buvo atitinkamai švari arba minimaliai pažeista. Odos švarumas arba minimalus jos pažeidimas pagal PPSI 75 ir PGA didėjo, didinant adalimumabo koncentracijas, kartu su panašiu EC50, kuris buvo maždaug 4,5 $\mu\text{g/ml}$ (95 % pasikliautinis intervalas: atitinkamai 0,4-47,6 ir 1,9-10,5).

Eliminacija

Populiacinės 1300 RA sergančių pacientų farmakokinetikos analizės parodė, kad didėjant kūno svoriui adalimumabo klirensas turi tendenciją didėti. Atsižvelgus į kūno svorio skirtumus, paaiškėjo, kad lytis ir amžius turėjo mažai įtakos adalimumabo klirensui. Laisvojo adalimumabo (nesusijungusio su antikūnais prieš adalimumabą, AAA) koncentracija serume buvo mažesnė pacientams, kuriems nustatyta AAA.

Kepenų arba inkstų funkcijos sutrikimas

Nėra atliktų Humira 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 postnatalinio toksiškumo įvertinimo tyrimai su adalimumabu neatlikti, nes nebuvo tinkamų modelių antikūnams, kuriems būdingas ribotas kryžminis reaktyvumas su graužikų TNF ir neutralizuojančių antikūnų pas graužikus atsiradimas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis
Polisorbatas 80
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. Užpildytą švirkštą ar užpildytą švirkštiklį laikyti jo išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vienas Humira užpildytas švirkštas ar užpildytas švirkštiklis gali būti laikomas ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje ne daugiau kaip 14 dienų. Švirkštas ar švirkštiklis turi būti apsaugotas nuo šviesos ir turi būti sunaikintas, jei bus nepanaudotas per 14 dienų.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Humira 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Humira 40 mg injekcinis tirpalas yra vienkartiniam užpildytame švirkšte (I tipo stiklo), su stūmoklio kamščiu (iš brombutilo gumos) ir adata su adatos apsauginiu gaubtu (iš termoplastinio elastomero).

Pakuotėje yra:

- 1 užpildytas švirkštas (0,4 ml sterilaus tirpalo) su 1 alkoholiu suvilgytu tamponu, lizdinėje plokštelėje.
- 2 užpildyti švirkštai (0,4 ml sterilaus tirpalo), kiekvienas su 1 alkoholiu suvilgytu tamponu, lizdinėje plokštelėje.
- 4 užpildyti švirkštai (0,4 ml sterilaus tirpalo), kiekvienas su 1 alkoholiu suvilgytu tamponu, lizdinėje plokštelėje.
- 6 užpildyti švirkštai (0,4 ml sterilaus tirpalo), kiekvienas su 1 alkoholiu suvilgytu tamponu, lizdinėje plokštelėje.

Humira 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

Humira 40 mg injekcinis tirpalas yra vienkartiniam užpildytame švirkštiklyje, skirtame naudoti pacientams, turintis užpildytą švirkštą. Švirkštiklio viduje esantis švirkštas yra pagamintas iš I tipo stiklo su stūmoklio kamščiu (iš brombutilo gumos) ir adata su adatos apsauginiu gaubtu (iš termoplastinio elastomero).

Pakuotėje yra:

- 1 užpildytas švirkštiklis (0,4 ml sterilaus tirpalo) su 2 alkoholiu suvilgytais tamponais, lizdinėje plokštelėje;
- 2 užpildyti švirkštikliai (0,4 ml sterilaus tirpalo), kiekvienas jų su 1 alkoholiu suvilgytu tamponu, lizdinėje plokštelėje;
- 4 užpildyti švirkštikliai (0,4 ml sterilaus tirpalo), kiekvienas jų su 1 alkoholiu suvilgytu tamponu, lizdinėje plokštelėje;
- 6 užpildyti švirkštikliai (0,4 ml sterilaus tirpalo), kiekvienas jų su 1 alkoholiu suvilgytu tamponu, lizdinėje plokštelėje.

Gali būti tiekiamos ne visų tipų ir dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Humira 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

EU/1/03/256/012
EU/1/03/256/013
EU/1/03/256/014
EU/1/03/256/015

Humira 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

EU/1/03/256/016
EU/1/03/256/017
EU/1/03/256/018
EU/1/03/256/019

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2003 m. rugsėjo 8 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2008 m. rugsėjo 8 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM/mm}

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Humira 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
Humira 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Humira 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

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

Humira 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

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

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

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje šio vaistinio preparato 80 mg dozėje yra 0,8 mg polisorbato 80.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija)

Skaidrus bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Reumatoidinis artritas

Humira, 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.

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

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

Psoriazė

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

Supūliavęs hidradenitas

Humira 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

Humira 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

Humira 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 tokiame gydyme buvo kontraindikacijų.

Opinis kolitas

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

Vaikų opinis kolitas

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

Uveitas

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

Vaikų uveitas

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

Pacientai, išmokyti tinkamai švirkšti Humira, gali tai daryti patys, jei gydytojas nuspręs, kad tai įmanoma, ir patys prirėkęs dėl medicininės apžiūros.

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

Dozavimas

Reumatoidinis artritas

Reumatoidiniu artritu sergantiems suaugusiesiems rekomenduojama 40 mg adalimumabo dozė. Ši dozė švirkščiamą į poodį kas antrą savaitę. Gydantis Humira, toliau vartoti metotreksatą.

Gydantis Humira, galima toliau vartoti gliukokortikoidus, salicilatus, nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU) 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 Humira efektyvumas po 40 mg kas antrą savaitę, gali būti naudinga padidinti dozę iki 40 mg adalimumabo kas savaitę arba po 80 mg kas antrą savaitę.

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

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

Psoriazė

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

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

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

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

Supūliavęs hidradenitas

Rekomenduojama pradinė Humira dozė suaugusiems pacientams, sergantiems supūliavusiu hidradenitu, yra 160 mg 1-ąją dieną (skiriant dvi injekcijas po 80 mg per parą arba po vieną 80 mg injekciją per parą dvi paras iš eilės), po to po dviejų savaitių skiriant 80 mg 15-ąją dieną. Po dviejų savaitių (29-ąją dieną) kas savaitę skirti po 40 mg dozė arba po 80 mg kas antrą savaitę. Jei reikia, kartu su gydymu Humira gali būti toliau vartojami antibiotikai. Rekomenduojama, kad gydymo Humira metu pacientas kasdien supūliavusio hidradenito pažeidimams naudotų vietinį 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 vėl galima vartoti Humira dozę po 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę (žr. skyrių 5.1).

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

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

Krono liga

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

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

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

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

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

Opinis kolitas

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

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

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

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

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

Uveitas

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

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

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

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Dozės koreguoti nereikia.

Inkstų ir (arba) kepenų funkcijos nepakankamumas

Humira poveikis šiems pacientams netirtas, todėl dozavimo rekomendacijų nėra.

Vaikų populiacija

Plokštelinė psoriazė vaikams

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Krono liga vaikams

6–17 metų pacientams, sergantiems Krono liga, rekomenduojama Humira dozė priklauso nuo kūno svorio (1 lentelė). Humira vartojamas leidžiant po oda.

1 lentelė. Humira 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 apsvarstyti gydymo tęsimą pacientams, kuriems nebuvo atsako iki 12-tos gydymo savaitės.

Humira nėra skirtas jaunesniems kaip 6 metų amžiaus vaikams vartoti pagal šią indikaciją.

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

Opinis kolitas vaikams

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

2 lentelė. Humira dozė opiniu kolitu sergantiems vaikams

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

* Vaikai, kuriems sukanka 18 metų vartojant Humira, 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.

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

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

Vaikų uveitas

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

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

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

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

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

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

Vartojimo metodas

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

Tiekiamas kitokio stiprumo Humira bei Humira kitokiuose prietaisuose.

4.3 Kontraindikacijos

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

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

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

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

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

Infekcijos

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

Humira 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 Humira turi būti apsvaistytas gydymo rizika ir nauda (žr. *Kitos oportunistinės infekcijos*).

Pacientus, kuriems gydantis Humira prasideda nauja infekcija, reikia atidžiai stebėti ir atlikti visus reikiamus diagnostinius tyrimus. Pacientui, kuriam prasideda nauja sunki infekcija ar sepsis, reikia skirti tinkamą gydymą antimikrobiniais ar priešgrybeliniais vaistais ir, kol infekcija nebus išgydyta, Humira vartojimą nutraukti. Gydytojai turi atsargiai skirti Humira 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 sunkias infekcijas, įskaitant sepsį, kurios sukeltos bakterijų, mikobakterijų, invazinių grybelinių, parazitų, virusinių ar kitų oportunistinių infekcijų, tokių kaip listeriozė, legioneliozė ir pneumocistinė infekcija, pacientams gydomiems Humira.

Klinikinių tyrimų metu pastebėtos tokios sunkios infekcijos, kaip pneumonija, pielonefritas, sepsinis artritas ir septicemija. Pranešta apie su infekcijomis susijusias hospitalizacijas ar mirtis.

Tuberkuliozė

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

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

Jeigu diagnozuojama aktyvi tuberkuliozė, negalima pradėti gydyti Humira (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 Humira, būtina pradėti tinkamą gydymą pagal vietines rekomendacijas, skiriant profilaktinį prieštuberkuliozinį gydymą.

Apie profilaktinį prieštuberkuliozinį gydymą taip pat reikia pagalvoti prieš pradedant Humira 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, Humira gydytiems pacientams pasitaikė tuberkuliozės reaktyvacijos atvejų. Kai kuriems pacientams, kurie buvo sėkmingai gydyti dėl aktyvios tuberkuliozės, gydant Humira, tuberkuliozė išsivystė vėl.

Pacientams būtina nurodyti, kad kreiptųsi į gydytoją, jeigu vartojant Humira arba po gydymo šiuo vaistiniu preparatu pasireiškia tuberkuliozės infekcijai būdingų požymių / simptomų (pvz., nepraeinantis kosulys, išsekimas / sumažėjęs kūno svoris, subfebrilus karščiavimas, apatija).

Kitos oportunistinės infekcijos

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

Jei pacientui pasireiškia tokie požymiai ir simptomai, kaip karščiavimas, bendras negalavimas, svorio kritimas, prakaitavimas, kosulys, dusulys ir (arba) plaučių infiltratai ar kitos rimtos sisteminės ligos su ar be šoko, reikia įtarti invazinę grybelinę infekciją ir nedelsiant nutraukti gydymą Humira. 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 Humira, lėtiniais viruso nešiotojams (t.y. turintiems paviršinį antigeną), pasitaikė hepatito B reaktyvacijos atvejų. Kai kurie atvejai baigėsi mirtimi. Prieš pradedant gydyti Humira, 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 Humira, 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 Humira reikia nutraukti ir pradėti veiksmingą priešvirusinį gydymą bei atitinkamą palaikomąjį gydymą.

Neurologiniai reiškiniai

TNF antagonistai, įskaitant ir Humira, retais atvejais siejami su centrinės nervų sistemos demielinizuojančių ligų, įskaitant išsėtinę sklerozę ir optinį neuritą, periferinės nervų sistemos demielinizuojančių ligų, įskaitant *Guillain-Barre* sindromą, klinikinių požymių atsiradimu arba paūmėjimu ir (ar) šioms ligoms būdingų požymių, nustatomų radiografiniais tyrimais, atsiradimu. Gydytojai, turėtų gerai pasvarstyti, ar skirti Humira pacientams, kuriems yra ar neseniai atsirado demielinizuojančių centrinės ar periferinės nervų sistemos sutrikimų; pasireiškus kuriam nors iš šių sutrikimų, reikia apsvarstyti Humira vartojimo nutraukimą. Yra žinomas ryšys tarp vidurinio uveito ir demielinizuojančių centrinės nervų sistemos sutrikimų. Pacientams, sergantiems neinfekciniu viduriniu uveitu, prieš pradedant gydymą Humira 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 Humira vartojimu susijusių sunkių alerginių reakcijų. Taip pat nedažnai pasitaikė nesunkių alerginių reakcijų, susijusių su Humira vartojimu. Buvo gauta pranešimų apie sunkias alergines reakcijas, įskaitant anafilaksiją, susijusias su Humira vartojimu. Pasireiškus anafilaksinei ar kitokiai sunkiai alerginei reakcijai, Humira vartojimą reikia nedelsiant reikia nutraukti ir pradėti atitinkamai gydyti.

Imunosupresija

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

Piktybiniai navikai ir limfoproliferaciniai sutrikimai

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

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

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

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

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

Tiriamąjį klinikinį tyrimą metu, kuriame buvo vertinamas kito TNF-antagonisto infliksimabo naudojimas pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkia lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) forma, buvo gauta pranešimų apie didesnę piktybinių navikų, dažniausiai plaučių ar galvos bei kaklo srities, atvejų skaičių tarp infliksimabu gydytų pacientų, lyginant juos su kontrolinės grupės pacientais. Visi pacientai daug rūkė. Todėl sergantiesiems LOPL, o taip pat pacientams, kuriems dėl dažno rūkymo yra didesnė rizika atsirasti 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 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 aplastinę anemiją, gydant TNF-antagonistais. Gydant Humira buvo stebima nepageidaujamų reiškinių hematologinėje sistemoje, įskaitant ir mediciniškai reikšmingą citopeniją (pvz., trombocitopeniją, leukopeniją). Visiems pacientams, vartojantiems Humira, 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 Humira 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 su 226 suaugusiais asmenimis, sergančiais reumatoidiniu artritu, kurie buvo gydomi adalimumabu arba placebo, atlikto tyrimo metu. Nėra duomenų apie antrinę infekcijos perdavimą Humira gydomiems pacientams su gyvomis vakcinomis.

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

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

Stazinis širdies nepakankamumas

Kito TNF antagonisto klinikinių tyrimų metu buvo pastebėtas stazinio širdies nepakankamumo paūmėjimas ir padidėjęs mirtingumas nuo jo. Pacientams, vartojantiems Humira, taip pat pastebėti stazinio širdies nepakankamumo paūmėjimo atvejai. Humira atsargiai skirti pacientams, kuriems yra nesunkus širdies nepakankamumas (I/II NYHA klasė). Šio vaisto 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 Humira reikia nutraukti.

Autoimuniniai procesai

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

Biologinių LMARV ar TNF antagonistų vartojimas kartu

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

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

Chirurgija

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

Plonosios žarnos obstrukcija

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

Senyvi pacientai

Sunkių infekcinių susirgimų dažnis tarp Humira 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

Kiekvienoje šio vaistinio preparato 80 mg dozėje yra 0,8 mg polisorbato 80. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

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

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

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

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

Nėštumas

Dideliam skaičiui (maždaug 2100) prospektyviai surinktų nėštumo atvejų, kai nėštumo metu buvo vartojamas adalimumabas ir nėštumas baigėsi gyvagimio gimimu su žinoma jo sveikatos būkle, įskaitant daugiau kaip 1500 nėštumo atvejų, kai adalimumabas buvo vartojamas pirmąjį nėštumo trimestrą, didesnio, nei įprastai, naujagimių apsigimimų dažnio nenustatyta.

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

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

Nėštumo laikotarpiu vartojamas adalimumabas dėl 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 Humira galima vartoti žindymo laikotarpiu.

Vaisingumas

Ikiklinikinių duomenų apie adalimumabo poveikį vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Humira gali nežymiai veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vartojant Humira 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 Humira 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 AS požymių), psoriazinio artritu, Krono liga, opinio kolitu, psoriaze, supūliavusiu hidradenitu ir uveitu. Į pagrindinius kontroliuojamus tyrimus buvo įtraukti 6089 pacientai, gavę Humira, ir 3801 pacientas, gydytas placebo ar aktyviu palyginamuoju preparatu kontroliuojamojo periodo metu.

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

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

Vartojant Humira buvo gauta pranešimų apie sunkias nepageidaujamas reakcijas. Naviko nekrozės faktoriaus (TNF) antagonistai, tokie kaip Humira, paveikia imuninę sistemą, ir jų vartojimas gali turėti įtakos organizmo gynybai prieš infekciją ir vėžį.

Vartojant Humira taip pat buvo gauta pranešimų apie mirtinas ir gyvybei pavojingas infekcijas (įskaitant sepsį, oportunistines infekcijas ir tuberkuliozę), hepatito B (HBV) reaktyvaciją ir įvairias piktybines ligas (įskaitant leukemiją, limfomą ir hepatospleninę T-ląstelių limfomą [HSTCL]).

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

Vaikų populiacija

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

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau pateiktas nepageidaujamų reakcijų sąrašas yra pagrįstas klinikinių tyrimų patirtimi bei patirtimi, įgyta vaistiniam preparatui patekus į rinką. Reakcijos išvardytos žemiau pateiktoje 4 lentelėje pagal organų sistemų klases 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, skiriant įvairioms indikacijoms. Žvaigždutė (*), atsirandanti stulpelyje „Organų sistemų klasės“, nurodo, kad daugiau informacijos yra pateikiama 4.3, 4.4 ir 4.8 skyriuose.

4 lentelė
Nepageidaujamas poveikis

<u>Organų sistemų klasė</u>	<u>Dažnis</u>	<u>Nepageidaujama reakcija</u>
Infekcijos ir infestacijos*	Labai dažnas	Kvėpavimo takų infekcijos (įskaitant viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų infekciją, pneumoniją, sinusitą, faringitą, nazofaringitą ir <i>herpes</i> viruso sukeltą pneumoniją)
	Dažnas	Sisteminės infekcijos (įskaitant sepsį, kandidamikozę ir gripą), virškinimo trakto infekcijos (įskaitant virusinį gastroenteritą), odos ir minkštųjų audinių infekcijos (įskaitant paronichiją, celiulitą, impetigą, nekrotizuojantį fasciitą ir juostinę pūslelinę), ausų infekcijos, burnos ertmės infekcijos (įskaitant <i>herpes simplex</i> , burnos ertmės <i>herpes</i> ir dantų infekcijas), lytinių takų infekcijos (įskaitant vulvovaginalinę grybelinę infekciją), šlapimo takų infekcijos (įskaitant pielonefritą), grybelinės infekcijos, sąnarių infekcijos
	Nedažnas	Neurologinės infekcijos (įskaitant virusinį meningitą), oportunistinės infekcijos ir tuberkuliozė (įskaitant kokcidioidomikozę, histoplazmozę ir <i>mycobacterium avium</i> komplekso infekcijas), bakterinės infekcijos, akių infekcijos, divertikulitas ¹⁾
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)*	Dažnas	Odos vėžys išskyrus melanomą (įskaitant bazalinių ląstelių karcinomą ir plokščialąstelinę karcinomą), gerybinė neoplazma
	Nedažnas	Limfoma**, dauginė organų neoplazma (įskaitant krūtų vėžį, plaučių vėžį ir skydliaukės neoplazmą), melanoma**
	Retas	Leukemija ¹⁾
	Dažnis nežinomas	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, dehidracija
Psichikos sutrikimai	Dažnas	Nuotaikos svyravimai (įskaitant depresiją), nerimas, nemiga
Nervų sistemos sutrikimai*	Labai dažnas	Galvos skausmas
	Dažnas	Parestezijos (įskaitant hipesteziją), migrena, nervinių šaknelių užspaudimas
	Nedažnas	Galvos smegenų kraujagyslių sutrikimas ¹⁾ , tremoras, neuropatija
	Retas	Išsėtinė sklerozė, mielininio dangalo sutrikimai (pvz., optinis neuritas, <i>Guillain-Barre</i> sindromas) ¹⁾
Akių sutrikimai	Dažnas	Regėjimo blogėjimas, konjunktyvitas, blefaritas, akių tinimas
	Nedažnas	Dvejinimasis akyse

Ausies ir labirinto sutrikimai	Dažnas	Svaigulys
	Nedažnas	Kurtumas, spengimas ausyse
Širdies sutrikimai*	Dažnas	Tachikardija
	Nedažnas	Miokardo infarktas ¹⁾ , aritmija, stazinis širdies nepakankamumas
	Retas	Širdies sustojimas
Kraujagyslių sutrikimai	Dažnas	Hipertenzija, karščio bangos, hematomos
	Nedažnas	Aortos aneurizma, arterijų okliuzija, tromboflebitas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai*	Dažnas	Astma, dusulys, kosulys
	Nedažnas	Plaučių embolija ¹⁾ , intersticinė plaučių liga, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, pneumonitas, skystis pleuroje ¹⁾
	Retas	Plaučių fibrozė ¹⁾
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Pilvo skausmas, pykinimas ir vėmimas
	Dažnas	VT kraujavimas, dispepsija, gastroezofaginio 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⁾
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>angl. Stevens-Johnson</i>) sindromas, ¹⁾ angioneurozinė edema ¹⁾ , odos vaskulitas ¹⁾ lichenoidinė odos reakcija ¹⁾
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažnis nežinomas	Dermatomiozito simptomų pablogėjimas ¹⁾
	Labai dažnas	Kaulų ir raumenų skausmai
	Dažnas	Raumenų spazmai (įskaitant kreatinfosfokinazės kiekio padidėjimą kraujyje)
	Nedažnas	Rabdomiolizė, sisteminė raudonoji vilkligė
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Retas	Į vilkligę panašus sindromas ¹⁾
	Dažnas	Inkstų funkcijos nepakankamumas hematurija
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Nedažnas	Naktinis šlapinimasis
	Dažnis nežinomas	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 testinius 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 testinius 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 Humira kas savaitę, atitiko žinomą Humira saugumo charakteristiką.

Uveitas

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

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Injekcijos vietos reakcijos

Pagrindinių kontroliuojamų suaugusiųjų ir vaikų tyrimų metu 12,9 % Humira 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 Humira vartojusiems ir 1,46 atvejo per paciento metus vartojusiems placebo ir aktyvią kontrolę pacientams. Dažniausiai pasireiškė nazofaringitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija ir sinusitas. Dauguma pacientų pasveikę po infekcijos tęsė Humira vartojimą.

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

Kontroliuojamų ir atvirų pratęsimo suaugusiųjų ir vaikų tyrimų, atliktų su Humira, metu buvo stebėtos sunkios infekcijos (įskaitant mirtinas infekcijas, kurios pasitaikė retai), tarp jų buvo stebimi tuberkuliozės atvejai (įskaitant miliarinę ir ekstrapulmoninę lokalizacijos tuberkuliozę) ir invazinės oportunistinės infekcijos (pvz., diseminuota ar ekstrapulmoninė histoplazmozė, blastomikozė, kokcidioidomikozė, pneumocistinė infekcija, 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 Humira tyrimą su jaunatviniu idiopatininiu artritu (jaunatviniu idiopatininiu poliartritu ir su entezitu susijusiu artritu) sergančiais pacientais, piktybinių navikų nebuvo stebėta 249 pediatrijams pacientams, per 655,6 paciento metus. Be to, Humira tyrimų su vaikais, sergančiais Krono liga, metu nebuvo stebėta jokių piktybinių susirgimų 192 vaikams per 498,1 paciento metus. Humira tyrimo su vaikais, sergančiais lėtine plokšteline psoriaze, metu 77 pacientams vaikams per 80,0 paciento metų nebuvo stebėta jokių piktybinių ligų. Vykdamas Humira tyrimą su opiniu kolitu sergančiais vaikais, piktybinių susirgimų nebuvo stebėta 93 vaikams per 65,3 paciento ekspozicijos metus. Humira tyrimų vaikams, sergantiems uveitu, metu nebuvo stebėta jokių piktybinių susirgimų 60 vaikų per 58,4 paciento metų.

Vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu reumatoidiniu artritu, ankilozuojančiu spondilitu ašiniu spondiloartritu be radiologinių AS požymių, psoriazinio artritu, psoriaze, supūliavusiu hidradenitu, Krono liga, opiniu kolitu ir uveitu sergantys suaugę pacientai dalyvavo pagrindiniuose bent 12 savaičių trukmės Humira tyrimuose, kurių kontroliuojamųjų dalių metu stebėtas nelimfominių piktybinių navikų ir nemelanominio odos vėžio dažnis buvo (95 % pasikliautinis intervalas) 6,8 (4,4; 10,5) per 1000 paciento metų, tarp 5291 Humira gydomų pacientų, lyginant su dažniu 6,3 (3,4; 11,8) per 1000 paciento metų tarp 3444 kontrolinės grupės pacientų (vidutinė gydymo Humira 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 Humira gydytų pacientų ir 3,24 (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 Humira 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 Humira gydytų pacientų ir 0,6 (0,1; 4,5) per 1000 paciento metų tarp kontrolinės grupės pacientų.

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

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 Humira ir 8,1 % vartojusių placebo ir aktyvią kontrolę nustatyti teigiami autoantikūnų titrai. Visų reumatoidinio artrito ir psoriazinio artrito tyrimų metu dviems pacientams iš 3441 vartojusio Humira 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 Humira klinikinių tyrimų metu reumatoidiniu ir psoriazinu artritu sergantiems pacientams, kurių liga buvo kontroliuojama nuo 4 iki 104 savaičių, ALT koncentracijos padidėjimas $\geq 3 \times \text{VNR}$ pasireiškė 3,7 % Humira gydytų pacientų ir 1,6 % kontroliniu metodu gydytų pacientų.

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

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

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

Kontroliuojamų III fazės Humira klinikinių tyrimų metu plokšteline psoriaze sergantiems pacientams, kai tyrimo kontrolinis laikotarpis truko nuo 12 iki 24 savaičių, ALT aktyvumo padidėjimas $\geq 3 \times \text{VNR}$ pasireiškė 1,8 % Humira gydytų pacientų ir 1,8 % kontroliniu metodu gydytų pacientų.

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

Kontroliuojamuose Humira 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 % Humira gydytų pacientų ir 0,6 % pacientų iš kontrolinės grupės.

Kontroliuojamuose Humira 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 Humira arba placebo iki 80 savaičių, ekspozicijos medianai esant 166,5 dienos, kai buvo skiriamas Humira, ir 105,0 dienos, kai buvo skiriamas placebo, nustatytas ALT padidėjimas, ≥ 3 kartus viršijantis viršutinę normos ribą, 2,4 % Humira gydytų pacientų ir 2,4 % pacientų iš kontrolinės grupės.

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

Klinikiniam tyrimė 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 Humira kartu su azatioprinu / 6-merkaptopurinu, su piktybinėmis ligomis ir sunkiomis infekcijomis susijusių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis buvo didesnis nei skiriant vien Humira.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

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

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu nepastebėta dozė ribojančio toksiškumo. Tirtos didžiausios kartotinės intraveninės 10 mg/kg dozės, kurios maždaug 15 kartų viršija rekomenduojamą dozė.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

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

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 $IC_{50} = 0,1-0,2 \text{ nM}$), kiekio pokyčius.

Farmakodinaminis poveikis

Po gydymo Humira pastebėta, kad greitai mažėja ūminės fazės uždegimo reaktantų (C reaktyviojo baltymo (CRP) ir eritrocitų nusėdimo greičio (ENG)) bei serumo citokinų (IL-6) kiekiai lyginant su reumatoidiniu artritu sergančių pacientų pradiniu lygiu. Po Humira vartojimo serume taip pat sumažėjo matriksų metaloproteinazių (MMP-1 ir MMP-3), sukeliančių audinių remodeliavimą, dėl

kurio vyksta kremzlės destrukcija. Humira gydomiems pacientams paprastai pagerėja hematologiniai lėtinio uždegimo požymiai.

Po gydymo Humira greitas CRB koncentracijos mažėjimas buvo stebimas jaunatviniu idiopatinio poliartritu, Krono liga, opiniu kolitu ir supūliavusiu hidradenitu sergantiems pacientams. Krono liga sergantiems pacientams buvo stebimas žarnyne esančių ląstelių, išskiriančių uždegiminius žymenis, skaičiaus sumažėjimas, įskaitant reikšmingą TNF 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 Humira buvo tirtas daugiau kaip 3000 pacientų. Humira efektyvumas ir saugumas buvo vertinamas penkių randomizuotų, dvigubai koduotų ir gerai kontroliuojamų tyrimų metu. Kai kurie iš jų buvo gydyti iki 120 mėnesių. Skausmas Humira 40 mg/0,4 ml injekcijos vietoje buvo vertinamas dviejų atsitiktinės atrankos, aktyviai kontroliuojamų, viengubo kodavimo, dviejų laikotarpių kryžminių tyrimų metu.

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

III RA tyrimo metu vertinta 619 pacientų (≥ 18 metų), kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus reumatoidinis artritas ir kuriems nebuvo adekvataus atsako į 12,5 – 25 mg metotreksato dozę arba, kurie netoleravo 10 mg dozės. Šiame tyrime dalyvavo 3 pacientų grupės. Pirmosios grupės pacientai gavo placebo injekcijas kas savaitę 52 savaites, antrosios – 20 mg Humira kas savaitę 52 savaites, o trečiosios – 40 mg Humira kas antrą savaitę pakaitomis su placebo injekcijomis kitas savaites. Pasibaigus pirmosioms 52 savaitėms 457 pacientai buvo įtraukti į atvirą išplėstinės fazės tyrimą, kai 40 mg Humira/MTX buvo skiriama iki 10 metų kas antrą savaitę.

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

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

RA VI ir VII tyrimuose buvo vertinama po 60 ≥ 18 metų pacientų, sergančių vidutiniškai aktyviu arba sunkiu reumatoidiniu artritu. Į tyrimus įtraukti pacientai arba jau vartojo Humira 40 mg/0,8 ml ir

skausmą injekcijos vietoje įvertino vidutiniškai mažiausiai 3 cm (taikant 0–10 cm vizualinę analoginę skalę – VAS), arba buvo anksčiau negydyti biologiniais preparatais ir jiems buvo pradėtas skirti gydymas Humira 40 mg/0,8 ml. Pacientai atsitiktiniu būdu buvo atrinkti į dvi grupes: gydymui Humira 40 mg/0,8 ml arba Humira 40 mg/0,4 ml, kitą kartą suleidžiant vienkartinę priešingo gydymo dozės injekciją.

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

ACR atsakas

Dalis Humira gydytų pacientų, kuriems stebėtas ACR 20, 50 ir 70 atsakas, buvo pastovi I, II ir III RA tyrimo metu. 40 mg dozės, vartotos kas antrą savaitę duomenys apibendrinti 5 lentelėje.

5 lentelė
ACR atsakas placebo kontroliuojamų tyrimų metu
(pacientų procentas)

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

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

^b 40 mg Humira kas antrą savaitę.

^c MTX = metotreksatas.

**p<0,01 Humira lyginant su placebo.

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

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

IV RA tyrimo metu pacientų, vartojusių Humira 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 Humira gydyti pacientai pasiekė statistiškai reikšmingą ACR 20 ir 50 atsaką lyginant su placebo, praėjus jau 1 – 2 savaitėms nuo gydymo pradžios.

V RA tyrimo su ankstyvu reumatoidiniu artritu sergančiais pacientais, kurie anksčiau nebuvo gydyti metotreksatu, metu, po gydymo Humira ir metotreksatu, buvo greitesnis ir reikšmingai stipresnis ACR atsakas, negu po metotrekstato monoterapijos ir Humira monoterapijos 52-ąją savaitę, atsakas išliko iki 104-osios savaitės (žr. 6 lentelę).

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

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

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

52 savaitę 42,9% pacientų, gavusių kombinuotą gydymą Humira/metotreksatu, pasiekė klinikinę remisiją (DAS 28 (CRB) <2,6), lyginant su 20,6% pacientų, gavusių gydymą metotreksato monoterapija ir 23,4% pacientų, gavusių gydymą Humira monoterapija. Kombinuotas gydymas Humira/metotreksatu buvo kliniškai ir statistiškai pranašesnis už gydymą metotreksato (p<0,001) ir Humira (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 Humira monoterapiją ar gydymą Humira / metotreksato deriniu, kurie perėjo į atvirojo tyrimo tęstinę fazę, 171 asmuo užbaigė 10 metų gydymą Humira. Buvo pranešta, kad 109 asmenys (63,7 %) iš jų 10-aisiais metais buvo remisijoje.

Rentgenologinis atsakas

III RA tyrimo metu, kur Humira gydyti pacientai vidutiniškai sirgo reumatoidiniu artritu maždaug 11 metų, rentgenologiškai buvo nustatyti struktūriniai sąnarių pažeidimai ir išreikšti kaip pokytis modifikuotame bendrajame *Sharp* indekse ir jo komponentuose, erozijos indekse ir sąnarinio tarpo susiaurėjimo indekse. Humira / metotreksatu gydomiems pacientams šeštą ir dvyliktą mėnesiais buvo stebima žymiai mažesnis rentgenologinių požymių progresavimas, negu vienu metotreksatu gydomiems pacientams (žr. 7 lentelę).

Atviro išplėstinio III RA tyrimo metu struktūrinių pažeidimų progresavimo rodiklių sumažėjimas išliko 8 ir 10 metų šiame pacientų pogrupyje. Po 8 metų 81 pacientui iš 207, nuo pradžių gydytų 40 mg Humira kas antrą savaitę buvo atlikti radiologiniai tyrimai. Iš jų, 48 pacientams nenustatyta

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

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

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

^ametotreksatas

^b95% pasikliautiniai intervalai pokyčių rodiklių skirtumams tarp metotreksato ir Humira.

^cRemiantis analize

^dSąnarinio Tarpo Susiaurėjimas

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

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

	MTX N = 257 (95% pasikliautinis intervalas)	Humira N = 274 (95% pasikliautinis intervalas)	Humira/MTX N = 268 (95% pasikliautinis intervalas)	p- reikšm ė ^a	p- reikšm ė ^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 iš porinio metotreksato monoterapijos palyginimo su Humira/metotreksato kombinuotu gydymu, naudojant *Mann-Whitney U* testą.

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

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

Po 52 ir 104 gydymo savaitių, pacientų be progresavimo (pasikeitimas nuo pradinės reikšmės pagal modifikuotą bendrąjį *Sharp* indeksą $\leq 0,5$) procentinė dalis buvo reikšmingai didesnė kombinuoto gydymo Humira/metotreksatu grupėje (atitinkamai 63,8% ir 61,2%), lyginant su metotreksato monoterapija (atitinkamai 37,4% ir 33,5%, $p < 0,001$) ir Humira 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 Humira ir gydymo Humira / metotreksato

deriniu grupes. Atitinkamos pacientų, kuriems atliekant radiografinius tyrimus nebuvo nustatytas progresavimas, proporcijos buvo 31,3 %, 23,7 % ir 36,7 %.

Gyvenimo kokybė ir fizinė funkcija

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė ir fizinė funkcija buvo vertinama naudojant Sveikatos vertinimo klausimyno (*Health Assessment Questionnaire* (HAQ)) neįgalumo indeksą keturių orginalių pakankamų ir gerai kontroliuojamų tyrimų metu. Tai buvo iš anksto nustatytas pagrindinis 52 savaitių III RA tyrimo tikslas. Vartojant visas Humira 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 Humira dozių (dozavimo režimų) sveikatos klausimyno trumpos formos (SF 36) rezultatai patvirtino šiuos duomenis, gauti statistiškai reikšmingi fizinio pajėgumo įvertinimo (*physical component summary*, PCS) rezultatai bei statistiškai reikšmingi skausmo ir gyvybingumo skalių įvertinimo rezultatai, kai buvo vartojama 40 mg dozė kas antrą savaitę. Statistiškai reikšmingas nuovargio sumažėjimas, nustatytas pagal funkcinio lėtinių ligų gydymo vertinimo (*functional assessment of chronic illness therapy* (FACIT)) klausimyno balus, pastebėtas visų trijų (I, III, IV RA) tyrimų, per kuriuos jis buvo vertinamas, metu.

III RA tyrimo metu, dauguma pacientų, kuriems pagerėjo fizinė funkcija ir kurie tęsė gydymą, pagerėjimą išlaikė iki atvirojo gydymo 520 savaitės (120 mėnesių). Gyvenimo kokybės pagerėjimas buvo vertinamas iki 156 savaitės (36 mėnesių) ir nustatyta, kad pagerėjimas išliko per tą laikotarpį.

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

Skausmas injekcijos vietoje

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

Psoriazė

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

I psoriazės tyrimo (REVEAL) metu per tris gydymo periodus buvo tirta 1212 pacientų. A periodo metu pacientai gavo placebo arba pradinę 80 mg Humira dozę, po kurios praėjus savaitei, buvo skiriama po 40 mg 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 Humira. 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 Humira 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 Humira 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 Humira dozę, vėliau 16 savaitių (pradedant praėjus savaitei po pradinės dozės paskyrimo) skiriant po 40 mg kas antrą savaitę. Nėra Humira 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 Humira buvo skiriamas dar bent 108 papildomas savaites.

I ir II psoriazės tyrimų metu pirminė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems 16-ą savaitę pasiektas PPSI 75 atsakas, lyginant su pradine reikšme, dalis (žr. 9 ir 10 lenteles).

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

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

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

	Placebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Humira 40 mg kas antrą savaitę N = 108 n (%)
$\geq$PPSI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PPSI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: aiškus / minimalus	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}
^a $p < 0,001$ palyginant Humira ir placebo			
^b $p < 0,001$ palyginant Humira ir metotreksatą			
^c $p < 0,01$ palyginant Humira ir placebo			
^d $p < 0,05$ palyginant Humira ir metotreksatą			

I psoriazės tyrimo metu 28 % pacientų, kuriems gautas atsakas PPSI 75, ir kurie dar kartą pakliuvo į placebo grupę 33 savaitę, stebėtas „adekvataus atsako netekimas“ (PPSI rodiklis po 33 savaitės ir po ar iki 52 savaitės rodė, kad buvo gautas $<$ PPSI 50 atsakas, lyginant su pradiniu rodikliu, kaip mažiausiai 6 taškų PPSI rodiklio padidėjimas, lyginant su 33 savaitę), tuo tarpu tai stebėta 5 % Humira 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 Humira buvo tęsiamas iki 52 savaitės I psoriazės tyrimo metu ir toliau pratęstas atviro tęstinio tyrimo metu. Po 108-ų papildomų tęstinio tyrimo savaitių (iš viso 160 savaitių) PPSI 75 ir aiškus ar minimalus PGA atsakas buvo stebėtas atitinkamai 74,7 % ir 59,0 % pacientų. Išanalizavus visus pacientus, kurie iš tyrimo pasitraukė dėl nepageidaujamų reiškinių ar nepakankamo gydymo efektyvumo, ar kuriems reikėjo didinti vaisto dozę (šiems pacientams gydymas buvo vertinamas kaip neveiksmingas), PPSI 75 ir aiškus ar minimalus PGA atsakas po 108 papildomų atviro tęstinio tyrimo savaitių (iš viso 160 savaitių) buvo atitinkamai 69,6 % ir 55,7 %.

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

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

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

III psoriazės tyrimo (REACH) buvo lyginami Humira 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 Humira dozė, vėliau – po 40 mg dozė kas antrą savaitę (pradedant po vienos savaitės nuo pradinės dozės skyrimo) arba placebo 16 savaitių. Šešiolikąją savaitę pagal PGA (angl. *Physician Global Assessment* – bendrąjį gydytojo įvertinimą) skalę „švarias“ arba „beveik švarias“ plaštakas ir (arba) pėdas turėjo statistškai reikšmingai daugiau pacientų, gydytų Humira, lyginant su placebo vartojusiais pacientais (atitinkamai 30,6 % ir 4,3 % [p = 0,014]).

IV psoriazės tyrimo metu buvo lyginamas Humira ir placebo veiksmingumas bei saugumas 217 pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo ir sunki nagų psoriazė. Pacientai, gavę pradinę 80 mg Humira dozę, po to 26 savaites gavo po 40 mg Humira kas antrą savaitę (pradedant praėjus vienai savaitei nuo pradinės dozės) arba placebo ir toliau atvirai buvo gydomi Humira dar 26 savaites. Nagų psoriazė buvo vertinama pasitelkiant modifikuotą nagų psoriazės sunkumo indeksą (angl. *Modified Nail Psoriasis Severity Index [mNAPSI]*), gydytojo bendrąjį pirštų nagų psoriazės vertinimą (angl. *Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis [PGA-F]*) bei nagų psoriazės sunkumo indeksą (angl. *Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI]*) (žr. 11 lentelę). Nagų psoriazės gydymas Humira buvo naudingas pacientams, kuriems kartu buvo pažeisti skirtingo dydžio odos plotai (KPP ≥ 10 % (60 % pacientų), KPP < 10 % ir ≥ 5 % (40 % pacientų)).

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

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

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

Supūliavęs hidradenitas

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

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

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

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

Klinikinis atsakas

Uždegiminių pažeidimų sumažėjimas ir abscesų pablogėjimo bei nutekamųjų fistulių susidarymo prevencija buvo vertinami, taikant supūliavusio hidradenito klinikinio atsako skalę (HiSCR – angl.

Hidradenitis Suppurativa Clinical Response – skaičiuojamas bendro abscesų ir uždegiminių mazgelių skaičiaus sumažėjimas bent 50 %, nesant abscesų skaičiaus padidėjimo ir nesant nutekamųjų fistulių skaičiaus padidėjimo nuo pradinio įvertinimo). Su HS susijusio odos skausmo sumažėjimas buvo vertinamas, taikant skaitmeninę vertinimo skalę pacientams, kurie buvo įtraukti į tyrimą su 3 ar daugiau balų pradiniu įvertinimu pagal 11 balų skalę.

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

12 lentelė: veiksmingumo rezultatai 12 savaitę, I ir II HS tyrimai

	HS-I tyrimas		HS-II tyrimas	
	Placebas	Humira 40 mg kas savaitę	Placebas	Humira 40 mg kas savaitę
Supūliavusio hidradenito klinikinis atsakas (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %) *	N=163 45 (27,6 %)	N=163 96 (58,9 %) ***
Odos skausmo sumažėjimas ≥ 30 % ^b	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N=111 23 (20,7 %)	N=105 48 (45,7 %) ***
* $p < 0,05$, *** $p < 0,001$, Humira lyginant su placebo				
^e Tarp visų atsitiktinės atrankos būdu atrinktų pacientų.				
^f Tarp pacientų, kurių su HS susijęs odos skausmo įvertinimas pradinio vertinimo metu buvo ≥ 3 , remiantis skaitmenine vertinimo skala 0-10; 0 = jokio odos skausmo, 10 = toks stiprus skausmas, kokį tik galima įsivaizduoti.				

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

12 savaitę Humira 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 Humira 40 mg kas savaitę 12 savaitę, HiSCR vertinimas 36 savaitę buvo aukštesnis tiems pacientams, kuriems tęstas gydymas Humira, 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. 13 lentelę).

13 lentelė: pacientų^a, pasiekusių HiSCR^b, skaičius 24 ir 36 savaites po jų perskirstymo 12 savaitę, iki tol gavus gydymą Humira kas savaitę

	Placebas (nutrauktas gydymas) N = 73	Humira 40 mg kas antrą savaitę N = 70	Humira 40 mg kas savaitę N = 70
24 savaitė	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
36 savaitė	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)
^a Pacientai, kuriems bent iš dalies pasireiškė atsakas į gydymą Humira 40 mg kas savaitę per 12 gydymo savaičių. ^b Pacientams, kurie atitiko protokole nustatytus kriterijus, vertinant atsako praradimą arba nesant būklės pagerėjimo, buvo nurodyta tyrimų nebetęsti ir jie buvo vertinami kaip pacientai be atsako į gydymą.			

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

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

Krono liga

Humira saugumas ir veiksmingumas buvo vertinamas 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 moduliuojančių preparatų dozes ir 80 % pacientų ir toliau vartojo bent vieną iš šių vaistų.

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 Humira 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 Humira 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	Humira 80/40 mg N = 75	Humira 160/80 mg N = 76	Placebas N = 166	Humira 160/80 mg N = 159
4-ąją savaitę					
Klinikinė remisija	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinikinis atsakas (PA-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Visos p-reikšmės gautos lyginant Humira grupės duomenis su placebo grupės duomenimis.

* p < 0,001

** p < 0,01

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

CD III tyrimo 4-ąją savaitę 58 % (499/854) pacientų buvo gautas klinikinis atsakas ir jų duomenys vertinti pirminės analizės metu. Iš tų, kuriems buvo gautas klinikinis atsakas 4-ąją savaitę, 48 % buvo anksčiau gydyti kitais TNF-antagonistais. Remisijos palaikymo ir atsako dažnis pateiktas 15 lentelėje. Klinikinės remisijos rezultatai buvo sąlyginai pastovūs, nepriklausomai nuo ankstesnio TNF antagonistų vartojimo.

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

15 lentelė
Klinikinės remisijos ir atsako palaikymas
(pacientų procentas)

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

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

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

^a Vartoję kortikosteroidus tyrimo pradžioje

Iš pacientų, kuriems nebuvo gautas atsakas 4-ąją savaitę, 43 % palaikomąjį gydymą Humira 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 272/777 pacientų iš II ir III CD tyrimo buvo stebimi mažiausiai 3 metus atviro gydymo adalimumabu metu. Atitinkamai 88 ir 189 pacientams išliko klinikinė remisija. Klinikinis atsakas (CR-100) išsilaikė atitinkamai 102 ir 233 pacientams.

Gyvenimo kokybė

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

Opinis kolitas

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

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

UC-II tyrimo metu 248 pacientams buvo paskirta 160 mg Humira 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 Humira 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 %) Humira gydytų pacientų, dalyvavusių UC-II tyrime, kuriems remisija buvo 8-tą savaitę, 52-ą savaitę taip pat buvo remisija.

Visų UC-II tyrime dalyvavusių pacientų tyrimų rezultatai pateikiami 16 lentelėje.

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

	Placebas	Humira 40 mg kas II-ą savaitę
52-oji savaitė	N=246	N=248
Klinikinis atsakas	18 %	30 %*
Klinikinė remisija	9 %	17 %*
Gleivinės gijimas	15 %	25 %*
Remisija nutraukus steroidų vartojimą ≥ 90 parų ^a	6 %	13 % *
	(N=140)	(N=150)
8 ir 52-oji savaitė		
Ilgalaikis atsakas	12 %	24 %**
Ilgalaikė remisija	4 %	8 %*
Ilgalaikis gleivinės gijimas	11 %	19 %*
Klinikinės remisijos balas pagal Mayo skalę yra ≤ 2 be tarpinio balo >1 ;		

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

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

** $p < 0,001$ Humira 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, lyginant su placebo grupe. Adalimumabo grupėje hospitalizacijos dėl visų priežasčių skaičius buvo 0,18 paciento metų, lyginant su 0,26 paciento metų placebo grupėje, ir atitinkamai hospitalizacijos dėl opinio kolito buvo 0,12 paciento metų, lyginant su 0,22 paciento metų.

Gyvenimo kokybė

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

Uveitas

Humira 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 Humira dozę ir vėliau kas antrą savaitę, pradedant nuo kitos savaitės po pradinės dozės gavo po 40 mg. Kartu buvo leidžiama vartoti pastovias vieno nebiologinio imunosupresanto dozes.

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

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

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

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

Klinikinis atsakas

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

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

Analizė gydymas	N	Nesėkmė N (%)	Vidutinis laikas iki nesėkmės (mėnesiai)	RS ^a	PI 95 % RS ^a	P reikšmė ^b
Laikas iki gydymo nesėkmės 6 savaitę ar po 6 savaitės tyrimo UV I metu						
Pirminė analizė (ITT)						
Placebas	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumabas	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
Laikas iki gydymo nesėkmės 2 savaitę ar po 2 savaitės tyrimo UV II metu						
Pirminė analizė (ITT)						
Placebas	111	61 (55,0)	8.3	--	--	--
Adalimumabas	115	45 (39,1)	NA ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

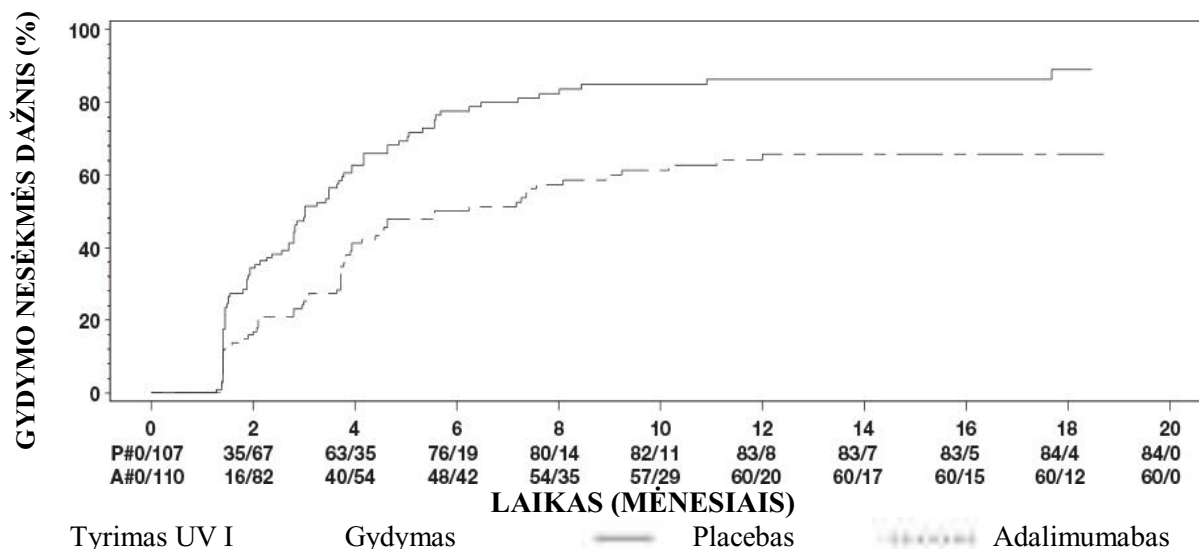
Gydymo nesėkmė 6 savaitę ar vėliau (tyrimo UV I metu) arba 2 savaitę ar vėliau (tyrimo UV II metu) buvo įskaičiuojama kaip įvykis. Pacientų nebedalyvavimas tyrime dėl priežasčių, kitų nei gydymo nesėkmė, buvo cenzūruojamas jų atsisakymo dalyvauti tyrime metu.

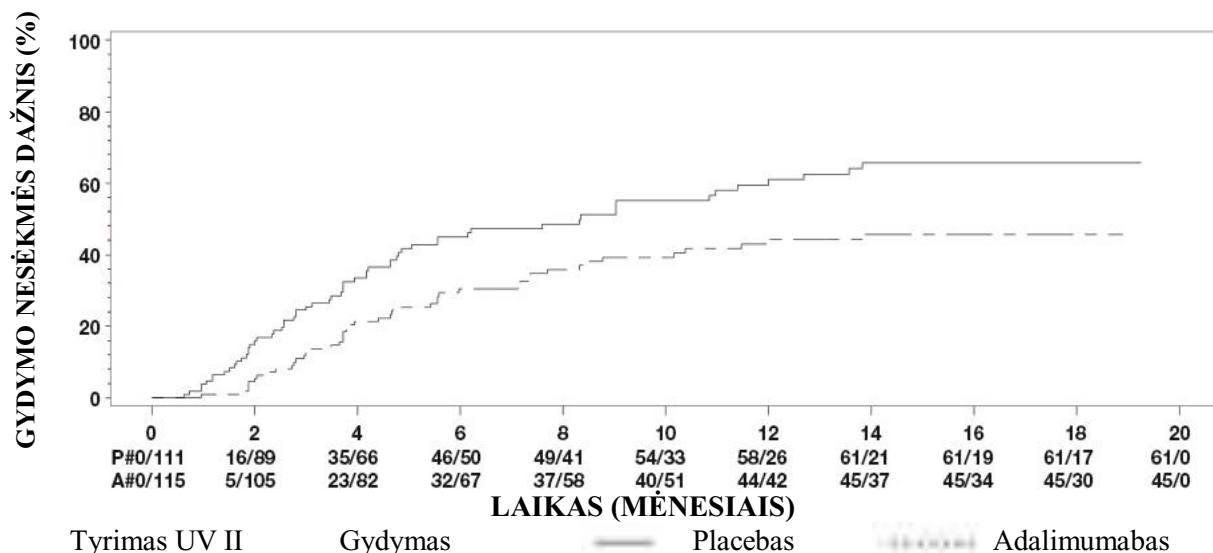
^a Rizikos santykis (RS), palyginus adalimumabą ir placebo, vertinant proporcingą rizikos regresiją, kai veiksnys yra gydymas.

^b Dvipusio p reikšmė iš *log rank* testo.

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

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





Pastaba: P# = Placebas (reiškinių skaičius / riziką turinčių reiškinų skaičius); A# = HUMIRA (reiškinių skaičius / riziką turinčių reiškinų skaičius)

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

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

Reumatoidinio artrito I, II ir III tyrimų pacientai per 6 – 12 mėnesių kartotinai buvo tiriami dėl antikūnų prieš adalimumabą. Pagrindiniuose tyrimuose anti-adalimumabo antikūnų buvo nustatyta 5,5 % (58 iš 1053) adalimumabu gydytų pacientų, lyginant su 0,5 % (2 iš 370) vartojusiųjų placebo. Šių antikūnų nustatyta 12,4 % kartu metotreksato nevartojusių pacientų lyginant su 0,6 % vartojusių adalimumabą kartu su metotreksatu.

Tarp Krono liga sergančių pacientų antikūnų prieš adalimumabą nustatyta 7 iš 269 asmenų (2,6 %) ir 19 iš 487 asmenų (3,9 %) tarp opinio kolito sergančių pacientų.

Tarp psoriaze sergančių suaugusių pacientų antikūnų prieš adalimumabą nustatyta 77 iš 920 gydymui vien tik adalimumabą vartojusių asmenų (8,4 %).

Suaugusiems pacientams, sergantiems plokšteline psoriaze, gaunantiems ilgalaikę adalimumabo monoterapiją ir dalyvaujantiems gydymo nutraukimo ir pakartotinio gydymo tyrime, antikūnų prieš adalimumabą nustatymo dažnis (11 iš 482 pacientų, 2,3 %) pakartotino gydymo metu buvo panašus kaip ir prieš gydymo nutraukimą (11 iš 590 pacientų, 1,9 %).

Pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkiu supūliavusiu hidradenitu, antikūnų prieš adalimumabą buvo rasta 10 iš 99 (10,1 %) adalimumabu gydytų tiriamųjų.

Tarp vaikų, sergančių vidutinio sunkumo ir sunkia aktyvia Krono liga bei gydomų adalimumabu, antikūnų prieš adalimumabą atsiradimo dažnis buvo 3,3 %.

Antikūnų prieš adalimumabą buvo rasta 4,8 % (12 iš 249) suaugusių pacientų, sergančių neinfekciniu uveitu ir gydomų adalimumabu.

Tarp vaikų, sergančių vidutinio sunkumo ir sunkiu aktyviu opinio kolitu, bei gydomų adalimumabu, antikūnų prieš adalimumabą atsiradimo dažnis buvo 3 %.

Kadangi imunogeniškumo analizė paremta specifišku preparatu, todėl negalima lyginti antikūnų, nukreiptų prieš kitus preparatus, kiekių.

Vaikų populiacija

Supūliavęs hidradenitas paaugliams

Klinikinių Humira 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 persikryžavimu suaugusiems ir vaikams, skiriant vaistinio preparato panašiomis dozėmis ar dažniau (žr. 5.2 skyrių).

Krono liga vaikams

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

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

4-ąją savaitę, tiriamieji priklausomai nuo jų esamos kūno masės, buvo atsitiktinai suskirstyti į 1:1 Mažos dozės ir Standartinės dozės palaikomojo gydymo grupes. Žr. 18 lentelę.

18 lentelė Palaikomasis gydymas		
Paciento svoris	Maža dozė	Standartinė dozė
<40 kg	10 mg kas antrą savaitę	20 mg kas antrą savaitę
≥ 40 kg	20 mg kas antrą savaitę	40 mg kas antrą savaitę

Veiksmingumo rezultatai

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

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

19 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			

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

¹ p reikšmė lyginant Standartinę dozę su Maža doze.

² Gydymas imunosupresantais gali būti nutraukiamas ne anksčiau nei 26 savaitę tyrimo 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 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).

Opinis kolitas vaikams

Humira saugumas ir veiksmingumas buvo vertinti daugiacentriame, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame klinikiniam 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 Humira 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 Humira 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

Humira 0,6 mg/kg (ne didesne kaip 40 mg) doze kas savaitę arba 0,6 mg/kg (ne didesne kaip 40 mg) palaikomąja doze kas antrą savaitę. Prieš pakeičiant tyrimo planą, 12 papildomų pacientų, kuriems buvo klinikinis atsakas pagal PMS, buvo atsitiktine tvarka paskirti vartoti placebo, bet neįtraukti į patvirtinamąją veiksmingumo analizę.

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

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

Veiksmingumo rezultatai

Tyrimo pirminės vertinamosios baigtys buvo klinikinė remisija pagal PMS (apibrėžiama kaip PMS ≤ 2 be tarpinio balo > 1) 8-ą savaitę ir klinikinė remisija pagal FMS (visą Mayo skalės balą, angl. *Full Mayo Score*) (apibrėžiama kaip balas pagal Mayo skalę ≤ 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 Humira dvigubai koduotoje pradinėje grupėje pateikti 21 lentelėje.

21 lentelė. Klinikinė remisija pagal PMS 8-ą savaitę

	Humira^a Ne daugiau kaip 160 mg 0-ę savaitę / placebo 1-ą savaitę N=30	Humira^{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 Humira 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 Humira 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 Humira įsotinamosios 2,4 mg/kg dozės (ne daugiau kaip 160 mg) 0-ę savaitę ir 1-ą savaitę ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) 2-ą savaitę 1-a pastaba. Abi pradinės grupės 4-ą ir 6-ą savaitėmis vartojo 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg). 2-a pastaba. Pacientai, kuriems trūko duomenų 8-ą savaitę, buvo laikomi neatitinkančiais vertinamosios baigties.		

52-ą savaitę klinikinė remisija pagal FMS 8-ą savaitę atsaką turėjusiems pacientams, klinikinis atsakas pagal FMS (apibrėžiamas kaip Mayo skalės balo sumažėjimas ≥ 3 balais ir ≥ 30 % nuo pradinės vertės) 8-ą savaitę atsaką turėjusiems pacientams, gleivinės gijimas (apibrėžiamas kaip Mayo endoskopijos subvienetas ≤ 1) 8-ą savaitę atsaką turėjusiems pacientams, klinikinė remisija pagal FMS 8-ą savaitę remisiją patyrusiems pacientams, ir dalis tiriamųjų su remisija be kortikosteroidų pagal FMS tarp 8-ą savaitę atsaką turėjusių pacientų buvo įvertinta pacientams, kurie vartojo Humira dvigubai koduotomis, ne didesnėmis kaip 40 mg (0,6 mg/kg) kas antrą savaitę ir ne didesnėmis kaip 40 mg (0,6 mg/kg) kiekvieną savaitę palaikomosiomis dozėmis (22 lentelė).

22 lentelė. Veiksmingumo rezultatai 52-ą savaitę

	Humira^a Ne daugiau 40 mg kas antrą savaitę N=31	Humira^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 Humira 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg) kas antrą savaitę ^b Humira 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 (23 lentelė).

23 lentelė. Tiriamųjų vertinamųjų baigčių rezultatai pagal PUCAI

	8-a savaitė	
	Humira^a Ne daugiau kaip 160 mg 0-ę savaitę / placebo 1-ą savaitę N=30	Humira^{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	
	Humira^d Ne daugiau 40 mg kas antrą savaitę N=31	Humira^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 Humira 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 Humira 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 Humira įsotinamosios 2,4 mg/kg dozės (ne daugiau kaip 160 mg) 0-ą savaitę ir 1-ą savaitę ir 1,2 mg/kg (ne daugiau kaip 80 mg) 2-ą savaitę
^d Humira 0,6 mg/kg (ne daugiau kaip 40 mg) kas antrą savaitę
^e Humira 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 Humira gydytų pacientų, kuriems pakartotinai buvo skirtas pradinis gydymas palaikomuoju laikotarpiu, 2 iš 6 (33 %) pasiekė klinikinį atsaką pagal FMS 52-ą savaitę.

Gyvenimo kokybė

Humira gydymose 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

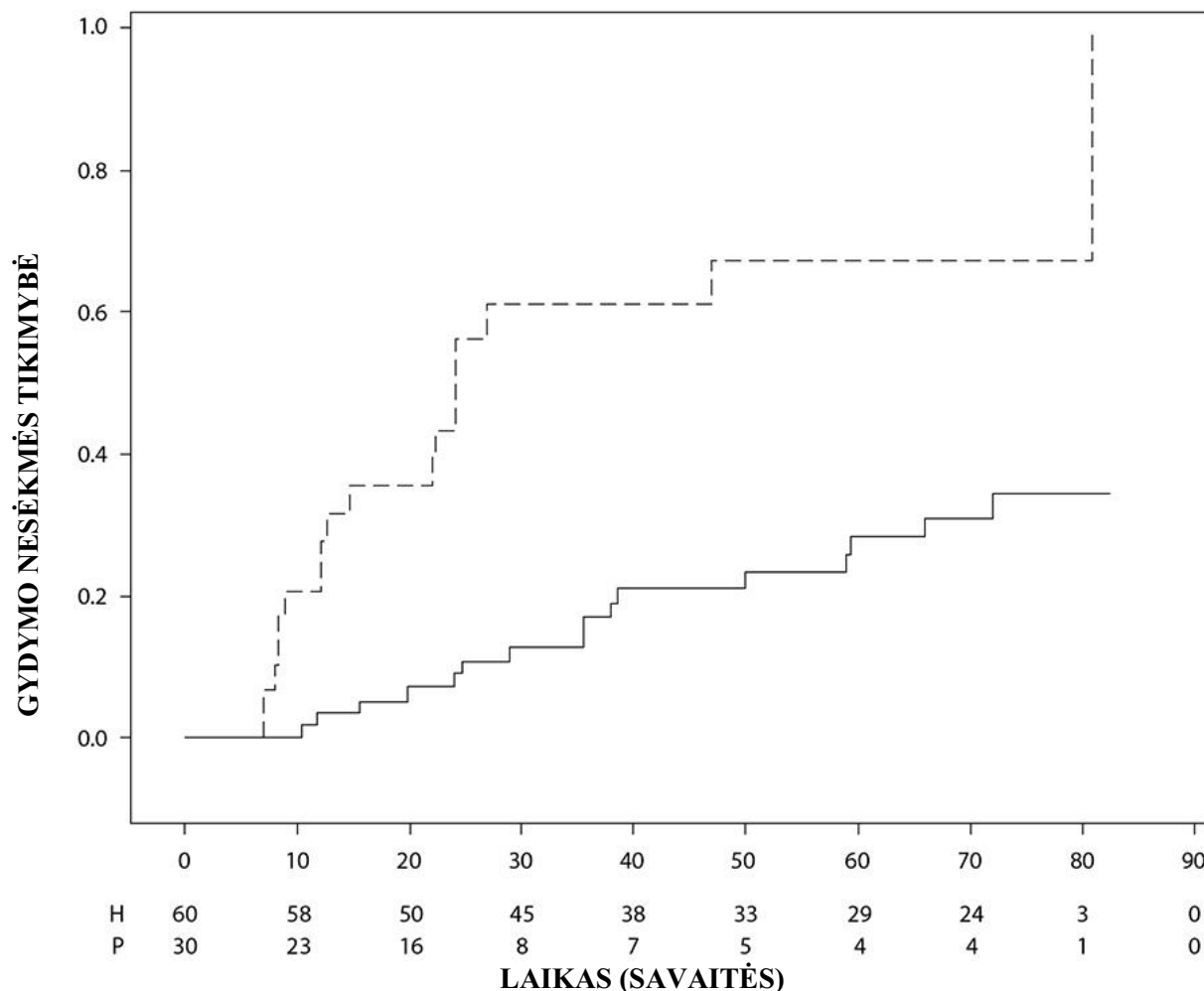
Humira saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas atsitiktinių imčių dvigubai koduoto kontroliuojamo tyrimo su 90-čia vaikų nuo 2 iki < 18 metų, kurie sirgo su aktyviu jaunatviniu idiopatinio artritu susijusiu neinfekciniu priekiniu uveitu ir kuriems bent 12 savaičių trukmės gydymas metotreksatu buvo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

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

Klinikinis atsakas

Adalimumabas, lyginant su placebo, reikšmingai pailgino laiką iki gydymo nesėkmės (žr. 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 vaikų uveito tyrime



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

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbciija ir pasiskirstymas

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

Kai reumatoidiniu artritu (RA) sergantiems pacientams 40 mg adalimumabo buvo leidžiama į poodį kas antrą savaitę, vidutinė pastovi koncentracija buvo atitinkamai maždaug 5 $\mu\text{g/ml}$ (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.

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

Suaugusiems pacientams, sergantiems supūliavusiu hidradenitu, po 160 mg Humira 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 µg/ml. Gydomiems 40 mg adalimumabo doze kas savaitę, 12–36 savaitę vidutinė mažiausia pusiausvyrinė koncentracija siekė maždaug 8–10 µg/ml.

Adalimumabo ekspozicija paauglių, kuriems yra supūliavęs hidradenitas, organizme buvo prognozuota, naudojant populiacijos farmakokinetinį modeliavimą ir imitavimą, remiantis farmakokinetikos rodmenų persikryžiovimu vaikams, sergantiems kitomis ligomis (vaikų psoriaze, jaunatviniu idiopatinio artritu, vaikų Krono liga ir su entezitu susijusiu artritu). Rekomenduojamas vaistinio preparato dozavimas paaugliams, sergantiems supūliavusiu hidradenitu, yra 40 mg kas antrą savaitę. Kadangi kūno dydis gali paveikti adalimumabo ekspoziciją, paaugliams, kurių kūno masė didesnė, ir tiems, kurių reakcija į gydymą yra nepakankama, gali būti naudinga vartoti suaugusiesiems rekomenduojamą 40 mg dozę kas savaitę.

Krono liga sergantiems pacientams pradiniu periodu, po įsotinamosios 80 mg Humira dozės 0-ąją savaitę ir 40 mg Humira dozės 2-ąją savaitę, mažiausia adalimumabo koncentracija serume būna maždaug 5,5 µg/ml. Pradiniu periodu, po įsotinamosios 160 mg Humira dozės 0-ąją savaitę ir 80 mg Humira dozės 2-ąją savaitę, mažiausia adalimumabo koncentracija serume būna maždaug 12 µg/ml. Krono liga sergantiems pacientams, kurie vartojo palaikomąją 40 mg Humira dozę kas antrą savaitę, vidutinė pusiausvyrinė mažiausia koncentracija buvo maždaug 7 µg/ml.

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

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

Opiniu kolitu sergantiems pacientams įsotinamoji dozė yra 160 mg Humira 0-ąją savaitę, vėliau 2-ąją savaitę skiriant 80 mg Humira. Tokiu būdu pradiniu gydymo laikotarpiu mažiausia adalimumabo koncentracija kraujo serume būna apie 12 µg/ml. Opiniu kolitu sergantiems pacientams, gavusiems palaikomąją 40 mg Humira 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-ąją savaitę, vėliau pradedant 1-ąją savaitę kas antrą savaitę skiriant 40 mg adalimumabo buvo pasiekta maždaug 8–10 µg/ml vidutinė pusiausvyrinė koncentracija.

Adalimumabo ekspozicija uveitu sergančių vaikų, organizme buvo prognozuota, naudojant populiacijos farmakokinetinį modeliavimą ir imitavimą, remiantis kryžminiais farmakokinetikos rodmenimis vaikams, sergantiems kitomis ligomis (vaikų psoriaze, jaunatviniu idiopatinio artritu, vaikų Krono liga ir su entezitu susijusiu artritu). Klinikinių įsotinamosios dozės < 6 metų vaikams

ekspozicijos duomenų nėra. Prognozuojama ekspozicija rodo, kad, neskiriant metotreksato dėl įsotinosios dozės, pradžioje gali padidėti sisteminė ekspozicija.

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).

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 PedACR 50 (pagerėjimas mažiausiai 50 %, vertinant pagal Amerikos reumatologijos koledžo kriterijus) atsako. Adalimumabo koncentracija kraujo plazmoje, kuri sukelia pusę didžiausios PedACR 50 atsako tikimybės (EC50), buvo 3 $\mu\text{g/ml}$ (95 % pasikliautinis intervalas: 1-6 $\mu\text{g/ml}$).

Ekspozicijos-atsako santykis tarp adalimumabo koncentracijos ir veiksmingumo vaikų, sergančių sunkia lėtine plokšteline psoriaze, organizme buvo nustatytas pagal PPSI 75 (pagerėjimas 75 %, vertinant psoriazės pažeistą odos plotą ir ligos sunkumą) ir PGA (gydytojo bendro įvertinimo) kriterijus, kai oda buvo atitinkamai švari arba minimaliai pažeista. Odos švarumas arba minimalus jos pažeidimas pagal PPSI 75 ir PGA didėjo, didinant adalimumabo koncentracijas, kartu su panašiu EC50, kuris buvo maždaug 4,5 $\mu\text{g/ml}$ (95 % pasikliautinis intervalas: atitinkamai 0,4-47,6 ir 1,9-10,5).

Eliminacija

Populiacinės 1300 RA sergančių pacientų farmakokinetikos analizės parodė, kad didėjant kūno svoriui adalimumabo klirensas turi tendenciją didėti. Atsižvelgus į kūno svorio skirtumus, paaiškėjo, kad lytis ir amžius turėjo mažai įtakos adalimumabo klirensui. Laisvojo adalimumabo (nesusijungusio su antikūnais prieš adalimumabą, AAA) koncentracija serume buvo mažesnė pacientams, kuriems nustatyta AAA.

Kepenų arba inkstų funkcijos sutrikimas

Nėra atliktų Humira 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 postnatalinio toksiškumo įvertinimo tyrimai su adalimumabu neatlikti, nes nebuvo tinkamų modelių antikūnams, kuriems būdingas ribotas kryžminis reaktyvumas su graužikų TNF ir neutralizuojančių antikūnų pas graužikus atsiradimas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis

Polisorbatas 80

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. Užpildytą švirkštą ar užpildytą švirkštiklį laikyti jo išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vienas Humira užpildytas švirkštas ar užpildytas švirkštiklis gali būti laikomas ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje ne daugiau kaip 14 dienų. Švirkštas ar švirkštiklis turi būti apsaugotas nuo šviesos ir turi būti sunaikintas, jei bus nepanaudotas per 14 dienų.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Humira 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Humira 80 mg injekcinis tirpalas yra vienkartiniam užpildytame švirkšte (I tipo stiklo), su stūmoklio kamščiu (iš brombutilo gumos) ir adata su adatos apsauginiu gaubtu (iš termoplastinio elastomero).

Pakuotėje yra:

- 1 užpildytas švirkštas (0,8 ml sterilaus tirpalo) su 1 alkoholiu suvilgytu tamponu, lizdinėje plokštelėje.

Humira 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

Humira 80 mg injekcinis tirpalas yra vienkartiniam užpildytame švirkštiklyje, skirtame naudoti pacientams, turintis užpildytą švirkštą. Viduje esantis švirkštas yra iš I tipo stiklo su stūmoklio kamščiu (iš brombutilo gumos) ir adata su adatos apsauginiu gaubtu (iš termoplastinio elastomero).

Pakuotėje yra:

- 1 užpildytas švirkštiklis (0,8 ml sterilaus tirpalo) su 2 alkoholiu suvilgytais tamponais lizdinėje plokštelėje;
- 3 užpildyti švirkštikliai (0,8 ml sterilaus tirpalo) su 4 alkoholiu suvilgytais tamponais lizdinėje plokštelėje.

Gali būti tiekiamos ne visų tipų ar dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Humira 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

EU/1/03/256/020

Humira 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

EU/1/03/256/021

EU/1/03/256/027

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2003 m. rugsėjo 8 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2008 m. rugsėjo 8 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM/mm}

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS
GAMINTOJAI IR GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ
SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR
APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

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

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojų pavadinimai ir adresai

AbbVie Bioresearch Center
100 Research Drive
Worcester
MA 01605
JAV

ir

AbbVie Biotechnology Ltd.
Road No. 2, Km. 59.2
Barceloneta
Puerto Rico 00617

ir

Lonza Biologics Tuas PTE Ltd
35 Tuas South Ave 6
Singapūras 637377

ir

AbbVie Operations Singapore PTE Ltd
23 Tuas South Avenue 6
Singapūras 637022

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

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

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

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

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

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Paciento priminimo kortelė (suaugusiems ir vaikams) apima šiuos pagrindinius elementus

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

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Humira 20 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
adalimumabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: manitolis, polisorbato 80 ir injekcinis vanduo. Išsamesnę informaciją žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
2 užpildyti švirkštai
2 alkoholiu suvilgyti tamponai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Leisti po oda.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vienkartiniam vartojimui.

Skirta vaikams

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

Kitos galimos laikymo sąlygos nurodytos pakuotės lapelyje.

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**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/03/256/022

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

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

Humira 20 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

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

UŽRAŠAS ANT PADĖKLO

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Humira 20 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
adalimumabum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

AbbVie (logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Informaciją apie laikymo sąlygas skaitykite pakuotės lapelyje.

Vienkartiniam vartojimui.

Skirta vaikams

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

Humira 20 mg injekcija
adalimumabum
s.c.

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

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

20 mg/0,2 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Humira 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
adalimumabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: manitolis, polisorbato 80 ir injekcinis vanduo. Išsamesnę informaciją žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 užpildytas švirkštas

1 alkoholiu suvilgytas tamponas

2 užpildyti švirkštai

2 alkoholiu suvilgyti tamponai

4 užpildyti švirkštai

4 alkoholiu suvilgyti tamponai

6 užpildyti švirkštai

6 alkoholiu suvilgyti tamponai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Leisti po oda.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vienkartiniam vartojimui.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti. Kitos galimos laikymo sąlygos nurodytos pakuotės lapelyje. 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**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/03/256/012
EU/1/03/256/013
EU/1/03/256/014
EU/1/03/256/015

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

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

Humira 40 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18.UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

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

UŽRAŠAS ANT PADĖKLO

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Humira 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
adalimumabum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

AbbVie (logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Informaciją apie laikymo sąlygas skaitykite pakuotės lapelyje.

Vienkartiniam vartojimui.

40 mg/0,4 ml

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

Humira 40 mg injekcija
adalimumabum
s.c.

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

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

40 mg/0,4 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Humira 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
adalimumabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: manitolis, polisorbato 80 ir injekcinis vanduo. Išsamesnę informaciją žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 užpildytas švirkštiklis

2 alkoholiu suvilgyti tamponai

2 užpildyti švirkštikliai

2 alkoholiu suvilgyti tamponai

4 užpildyti švirkštikliai

4 alkoholiu suvilgyti tamponai

6 užpildyti švirkštikliai

6 alkoholiu suvilgyti tamponai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Leisti po oda.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vienkartiniam vartojimui.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

Apie kitas galimas laikymo sąlygas perskaitykite pakuotės lapelyje.

Užpildytą švirkštinį 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**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/03/256/016
EU/1/03/256/017
EU/1/03/256/018
EU/1/03/256/019

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

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

Humira 40 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18.UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

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

UŽRAŠAS ANT PADĖKLO

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Humira 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
adalimumabum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

AbbVie (logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Informaciją apie laikymo sąlygas skaitykite pakuotės lapelyje.

Vienkartiniam vartojimui.

40 mg/0,4 ml

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

Humira 40 mg injekcija
adalimumabum
s.c.

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

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

40 mg/0,4 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Humira 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
adalimumabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: manitolis, polisorbato 80 ir injekcinis vanduo. Išsamesnę informaciją žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
1 užpildytas švirkštas
1 alkoholiu suvilgytas tamponas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Leisti po oda.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vienkartiniam vartojimui.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

Kitos galimos laikymo sąlygos nurodytos pakuotės lapelyje.

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**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/03/256/020

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

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

Humira 80 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

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

UŽRAŠAS ANT PADĖKLO

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Humira 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
adalimumabum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

AbbVie (logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Informaciją apie laikymo sąlygas skaitykite pakuotės lapelyje.

Vienkartiniam vartojimui.

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

Humira 80 mg injekcija
adalimumabum
s.c.

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

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

80 mg/0,8 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Humira 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
adalimumabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 0,8 ml užpildytame švirkštiklyje yra 80 mg adalimumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: manitolis, polisorbato 80 ir injekcinis vanduo. Išsamesnę informaciją žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 užpildytas švirkštiklis

2 alkoholiu suvilgyti tamponai

3 užpildyti švirkštikliai

4 alkoholiu suvilgyti tamponai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Leisti po oda.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vienkartiniam vartojimui.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.
Kitos galimos laikymo sąlygos nurodytos pakuotės lapelyje.

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**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/03/256/021
EU/1/03/256/027

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

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

Humira 80 mg

17.UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18.UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

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

UŽRAŠAS ANT PADĖKLO

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Humira 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
adalimumabum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

AbbVie (logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Informaciją apie laikymo sąlygas skaitykite pakuotės lapelyje.

Vienkartiniam vartojimui.

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

Humira 80 mg injekcija
adalimumabum
s.c.

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

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

80 mg/0,8 ml

6. KITA

PRIMINIMO LIPDUKŲ TEKSTAS (esantis pakuotėje)
--

Humira

Savo kalendorių pažymėkite pridėtais lipdukais, kad prisimintumėte kitos dozės datą.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Humira 20 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte adalimumabas (*adalimumabum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jūsų vaikui pradėdant vartoti šį vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Gydytojas Jums įteiks **Paciento Priminimo Kortelę**, kurioje yra svarbios informacijos apie saugumo priemones. Apie tai reikia žinoti prieš Jūsų vaikui pradėdant gydytis Humira ir gydantis šiuo vaistu. Šią **Paciento Priminimo Kortelę** turėkite su savimi arba ją turi turėti Jūsų vaikas.
- Jeigu kiltų klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų vaiko).
- Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Humira ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jūsų vaikui vartojant Humira
3. Kaip vartoti Humira
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Humira
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Humira injekcija

1. Kas yra Humira ir kam jis vartojamas

Humira veiklioji medžiaga yra adalimumabas.

Humira skirtas toliau išvardytoms uždegiminėms ligoms gydyti:

- Jaunatvinį idiopatinį poliartritą
- Su entezitu susijusį artritą
- Plokštelinę psoriazę vaikams
- Krono ligą vaikams
- Uveitą vaikams

Humira veiklioji medžiaga yra adalimumabas, žmogaus monokloninis antikūnas. Monokloniniai antikūnai – tai baltymai, kurie rišasi su specifinėmis medžiagomis.

Adalimumabo taikiny – 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 Humira mažina uždegiminį šių ligų procesą.

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas yra uždegiminė sąnarių liga, paprastai pasireiškianti vaikystėje.

Humira 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 Humira.

Jūsų gydytojas nuspręs, ar Humira 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.

Humira 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 Humira.

Plokštelinė psoriazė vaikams

Plokštelinė psoriazė yra odos liga, kurios metu ant odos atsiranda raudoni sluoksniuoti su plutele ir padengti sidabriniais žvynais plotai. Plokštelinė psoriazė gali paveikti ir nagus, dėl to jie ima trupėti, sustorėja ir atstoja nuo nago guolio, o tai gali būti skausminga. Manoma, kad psoriazė sukelia organizmo imuninės sistemos sutrikimas, dėl ko padidėja odos ląstelių gamyba.

Humira vartojamas gydyti sunkią lėtinę plokštelinę psoriazė vaikams ir paaugliams nuo 4 iki 17 metų amžiaus, kuriems vietinis gydymas ir fototerapija buvo neveiksmingi ar kuriems šie gydymo metodai netinka.

Krono liga vaikams

Krono liga yra uždegiminė virškinimo trakto liga.

Humira 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 Humira.

Uveitas vaikams

Neinfekcinis uveitas yra uždegiminė liga, paveikianti tam tikras akies dalis.

Humira skiriamas vyresniems kaip 2 metų vaikams, sergantiems lėtiniu neinfekciniu uveitu, uždegimu paveikiančiu priekinę akies dalį, gydyti.

Šis uždegimas gali sukelti regėjimo pablogėjimą ir / ar drumsčių (juodų taškelių ar plonų judančių regėjimo lauke linijų) atsiradimą. Humira 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 Humira.

2. Kas žinotina prieš Jūsų vaikui vartojant Humira

Humira vartoti negalima:

- Jeigu Jūsų vaikui yra alergija adalimumabui ar bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- Jeigu Jūsų vaikui yra aktyvi tuberkuliozė ar kitos sunkios infekcijos (žr. „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“). Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu Jūsų vaikui yra infekcijos simptomų, pvz., karščiavimas, žaizdos, nuovargis, dantų problemos.
- Jeigu Jūsų vaikui yra vidutinio sunkumo ar sunkus širdies nepakankamumas. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu Jūsų vaikui buvo arba yra sunki širdies liga (žr. „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Humira.

Alerginės reakcijos

- Jeigu Jūsų vaikui pasireikštų alerginių reakcijų, kurių simptomai yra, pvz., spaudimas krūtinėje, švokštimas, svaigimas, tinimas ar bėrimas – daugiau Humira neleiskite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, retais atvejais šios reakcijos gali būti pavojingos gyvybei.

Infekcijos

- Jeigu Jūsų vaikui yra infekcija, įskaitant ilgalaikę infekciją ar infekciją kurioje nors vienoje kūno vietoje (pvz., kojos opa) – prieš pradėdami vartoti Humira, pasitarkite su gydytoju. Jeigu kuo nors abejojate, kreipkitės į gydytoją.
- Jūsų vaikas, vartodamas Humira, gali daug greičiau įgyti infekciją. Ši rizika gali padidėti, jeigu Jūsų vaikas serga plaučių ligomis. Tai gali būti sunkios infekcijos, tokios kaip:
 - tuberkuliozė
 - virusinės, grybelinės, parazitinės ir bakterinės kilmės infekcijos
 - sunki infekcija kraujyje (sepsis)

Retais atvejais šios infekcijos gali būti pavojingos gyvybei. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu Jūsų vaikui atsirado tokie simptomai kaip karščiavimas, žaizdos, nuovargis ar dantų problemos. Jūsų gydytojas gali liepti laikinai nutraukti Humira vartojimą.

- Pasakykite gydytojui, jei Jūsų vaikas gyvena ar keliauja į regionus, kur grybelinės infekcijos (pavyzdžiui, histoplazmozė, koccidiodomikozė ar blastomikozė) yra labai dažnos.
- Pasakykite gydytojui, jeigu Jūsų vaikui yra pasikartojanti infekcija ar kitos būklės, didinančios infekcijų riziką.
- Kol Jūsų vaikas yra gydomas Humira, Jūsų vaikas ir Jūsų gydytojas turėtų kreipti ypatingą dėmesį į infekcijos požymius. Jeigu Jūsų vaikui atsirado infekcijų požymių, tokių kaip karščiavimas, žaizdos, nuovargio jausmas ar dantų problemos, svarbu apie tai pasakyti gydytojui.

Tuberkuliozė

- Kadangi yra gauta pranešimų apie tuberkuliozės atvejus pacientams, kurie gydėsi Humira, todėl gydytojas, prieš paskirdamas Humira, 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, Humira vartoti negalima.
 - Gydomo metu gali atsirasti tuberkuliozė, net jei Jūsų vaikas buvo gydomas dėl tuberkuliozės prevencijos.
 - Jeigu gydantis ar po gydymo atsiranda tuberkuliozės simptomų (pavyzdžiui, nepraeinantis kosulys, mažėjantis kūno svoris, energijos stygius, nedidelis karščiavimas) ar kitos infekcijos požymių, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Hepatitis B

- Pasakykite gydytojui, jei Jūsų vaikas yra hepatito B viruso (HBV) nešiotojas, jei jis / ji serga aktyvia HBV forma ar jeigu manote, kad jis / ji galėjo užsikrėsti HBV.
 - Gydytojas patikrins Jūsų vaiką dėl HBV. Žmonėms, kurie yra HBV nešiotojai, Humira vartojimas gali iššaukti HBV pakartotinį suaktyvėjimą.
 - Kai kuriais retai pasitaikančiais atvejais, ypač tuomet, kai Jūsų vaikas vartoja kitus vaistus, slopinančius imuninę sistemą, HBV pakartotinis suaktyvėjimas gali būti pavojingas gyvybei.

Operacijos ar dantų gydymas

- Jeigu planuojama Jūsų vaiką operuoti ar jam / jai gydyti dantis, prašome įspėti Jūsų vaiko gydytoją, kad jis / ji vartoja Humira. Gydytojas gali rekomenduoti laikinai nutraukti Humira vartojimą

Demielinizuojančios ligos

- Jeigu Jūsų vaikas serga ar jam / jai išsivysto demielinizuojanti liga (liga, paveikianti nervus izoliuojantį sluoksnį, pvz., išsėtinė sklerozė), gydytojas nuspręs, ar Jūsų vaikui skirti Humira ir ar tęsti gydymą Humira. Nedelsiant pasakykite savo vaiko gydytojui, jei Jūsų vaikui pasireiškia tokie simptomai, kaip regėjimo pokyčiai, rankų ar kojų silpnumas, ar sustingimas, ar dilgčiojimas bet kurioje kūno vietoje.

Skiepijimas

- Vartojant Humira, negalima skiepytis tam tikromis vakcinomis, kurios gali sukelti infekcijas.
 - Prieš skiepydami savo vaiką bet kuria vakcina, pasitarkite su gydytoju.
 - Jei yra galimybė, vaikus rekomenduojama paskiepyti visais jų amžiui priklausančiais skiepais pagal galiojantį skiepų kalendorių, prieš pradėdant gydytis Humira.
 - Jei Jūsų dukra vartojo Humira nėštumo metu, jos kūdikiui bus didesnis infekcijos pavojus maždaug penkis mėnesius nuo paskutinės Humira dozės, kurią ji gavo nėštumo metu. Svarbu, kad pasakytumėte jos kūdikio gydytojams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad ji vartojo Humira nėštumo metu, kad jie galėtų nuspręsti, kada skiepyti jos kūdikį.

Širdies nepakankamumas

- Jei Jūsų vaikui yra nesunkus širdies nepakankamumas ir jis gydomas Humira, jo širdies nepakankamumo būklę turi atidžiai stebėti gydytojas. Svarbu pasakyti gydytojui, jei Jūsų vaikas serga ar sirgo sunkiomis širdies ligomis. Jeigu Jūsų vaikui naujai išsivystė ar paūmėjo esamo širdies nepakankamumo simptomai (pavyzdžiui, prasidėjo dusulys ar patino pėdos), nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Jūsų gydytojas nuspręs, ar Jūsų vaikui galima vartoti Humira.

Karščiavimas, kraujosruvos, kraujavimas ar išblyškimas

- Kai kuriems pacientams organizme gaminasi nepakankamai kraujo ląstelių, kurios padeda organizmui kovoti su infekcijomis arba padeda Jūsų vaiko kraujui krešėti. Gali būti, kad gydytojas nutars nutraukti gydymą. Jei Jūsų vaikui atsirado karščiavimas, kuris nepraeina, mėlynių ar jei labai lengvai prasideda kraujavimas, ar jeigu jis / ji atrodo labai išblyškęs, nedelsiant susisieki su gydytoju.

Vėžys

- Labai retais atvejais yra buvę tam tikrų vėžio rūšių vaikams ir suaugusiems pacientams, vartojantiems Humira ar kitus TNF blokuojančius vaistus.
 - Žmonėms, sergantiems sunkesne reumatoidinio artrito forma ilgesnį laiką, gali būti didesnė už vidutinę riziką susirgti limfoma (vėžys, pažeidžiantis limfinę sistemą) ir leukemija (vėžys, pažeidžiantis kraują ir kaulų čiulpus).
 - Jei Jūsų vaikas gydomas Humira, gali padidėti rizika susirgti limfoma, leukemija ar kitu vėžiu. Retais atvejais, Humira vartojantiems pacientams pasireiškė neįprastas ir sunkus limfomos tipas. Kai kurie iš šių pacientų tuo metu buvo gydomi azatioprinu ar 6-merkaptopurinu.
 - Pasakykite savo gydytojui, jei Jūsų vaikas kartu su Humira vartoja azatiopriną ar 6-merkaptopuriną.
 - Buvo stebimi nemelanominio odos vėžio atvejai pacientams, vartojusiems Humira.
 - Jei gydymo metu arba po gydymo atsirastų naujų odos pažeidimų arba jei esami pažeidimai pasikeistų, pasakykite gydytojui.
- Kitokie nelimfominiai vėžiniai susirgimai pasitaikė pacientams, kurie sirgo tam tikra plaučių liga, vadinama lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), ir buvo gydomi kitu TNF blokuojančiu vaistu. Jei Jūsų vaikas serga LOPL arba jei daug rūko, turėtumėte paklausti gydytojo, ar gydymas TNF blokuojančiais vaistais Jūsų vaikui tinka.

Autoimuninės ligos

- Retais atvejais gydymas Humira gali sukelti į vilkligę panašų sindromą. Susisieki su savo gydytoju, jei pasireikštų nepraeinantis nepaaiškinamas bėrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas ar nuovargis.

Kiti vaistai ir Humira

Jeigu Jūsų vaikas vartoja ar neseniai vartojo kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jūsų vaikas dėl padidėjusios sunkios infekcijos rizikos neturėtų Humira vartoti su toliau išvardytais vaistais, kuriuose yra šių veikliųjų medžiagų:

- anakinros
- abatacepto.

Humira galima vartoti kartu su:

- metotreksatu
- tam tikrais ligą modifikuojančiais antireumatiniais vaistais (pavyzdžiui, sulfasalazinu, hidroksichlorokvinu, leflunomidu ir injekciniais aukso preparatais)
- steroidiniais vaistais ar skausmą malšinančiais vaistais, įskaitant nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU).

Jei kiltų klausimų, kreipkitės į gydytoją.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- Jūsų dukra, vartodama Humira ir mažiausiai 5 mėnesius po paskutiniosios Humira 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 Humira vartoti galima, tik jei yra būtina.

- Remiantis nėščių moterų tyrimu, lyginant nėštumo metu vartojusias Humira moteris ir tas, kurios sirgo tokia pat liga ir Humira nevartojo, didesnės apsigimimų rizikos nepastebėta.
- Humira galima vartoti žindymo laikotarpiu.
- Jeigu Jūsų dukra vartojo Humira 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 Humira. Daugiau informacijos apie vakcinas žr. skyriuje „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Humira gali nežymiai paveikti Jūsų vaiko gebėjimą vairuoti, važiuoti dviračiu ar valdyti mechanizmus. Jausmas, kad sukasi kambarys, ir regos sutrikimai gali atsirasti pavartojus Humira.

Humira sudėtyje yra polisorbato

Kiekvienoje šio vaisto 20 mg dozėje yra 0,2 mg polisorbato 80. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūsų vaikas yra alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti Humira

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojamos Humira dozės kiekvienai patvirtintai indikacijai pateiktos toliau lentelėje. Jei Jūsų vaikui reikia kitokios dozės, gydytojas gali skirti kitokio stiprumo Humira.

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas		
Amžius ar kūno masė	Kiek ir kaip dažnai vartoti?	Pastabos
Vyresni kaip 2 metų amžiaus vaikai, paaugliai ir suaugusieji, sveriantys 30 kg ir daugiau	40 mg kas antrą savaitę	Nėra
Vyresni kaip 2 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys nuo 10 kg, bet mažiau nei 30 kg	20 mg kas antrą savaitę	Nėra

Su entezitu susijęs artritas		
Amžius ar kūno masė	Kiek ir kaip dažnai vartoti?	Pastabos
Vyresni kaip 6 metų amžiaus vaikai, paaugliai ir suaugusieji, sveriantys 30 kg ir daugiau	40 mg kas antrą savaitę	Nėra
Vyresni kaip 6 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sveriantys nuo 15 kg, bet mažiau nei 30 kg	20 mg kas antrą savaitę	Nėra

Plokštelinė psoriazė vaikams		
Amžius ar kūno masė	Kiek ir kaip dažnai vartoti?	Pastabos
4–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys 30 kg arba daugiau	Pradinė dozė yra 40 mg, po savaitės skiriant po 40 mg. Po to įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.	Nėra

4–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys nuo 15 kg bet mažiau nei 30 kg	Pradinė dozė yra 20 mg, po savaitės skiriant po 20 mg. Po to įprastinė dozė yra 20 mg kas antrą savaitę.	Nėra
--	---	------

Krono liga vaikams		
Amžius ar kūno masė	Kiek ir kaip dažnai vartoti?	Pastabos
6–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys daugiau kaip 40 kg	Pradinė dozė yra 80 mg, po dviejų savaitių skiriant 40 mg. Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, Jūsų vaiko gydytojas gali paskirti pradinę 160 mg dozę, po dviejų savaitių skiriant 80 mg. Vėliau įprastinė dozė yra po 40 mg kas antrą savaitę.	Jūsų gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.
6–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys mažiau kaip 40 kg	Pradinė dozė yra 40 mg, po dviejų savaitių skiriant 20 mg. Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, Jūsų gydytojas gali paskirti pradinę dozę 80 mg, po dviejų savaitių skiriant 40 mg. Vėliau įprastinė dozė yra po 20 mg kas antrą savaitę.	Jūsų vaiko gydytojas gali padidinti dozės skyrimo dažnį iki 20 mg kas savaitę.

Uveitas vaikams		
Amžius ar kūno masė	Kiek ir kaip dažnai vartoti?	Pastabos
Vyresni kaip 2 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys mažiau kaip 30 kg	20 mg kas antrą savaitę	Jūsų gydytojas gali skirti 40 mg pradinę dozę, kuri gali būti vartojama likus savaitei iki įprastinės 20 mg dozės kas antrą savaitę vartojimo pradžios. Humira rekomenduojamas vartoti kartu su metotreksatu.
Vyresni kaip 2 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys 30 kg ir daugiau	40 mg kas antrą savaitę	Jūsų gydytojas gali skirti 80 mg pradinę dozę, kuri gali būti vartojama likus savaitei iki įprastinės 40 mg dozės kas antrą savaitę vartojimo pradžios. Humira rekomenduojamas vartoti kartu su metotreksatu.

Vartojimo metodas ir būdas

Humira vartojamas leidžiant po oda (poodinė injekcija).

Išsamūs nurodymai, kaip suleisti Humira, pateikiami 7 skyriuje „Humira injekcija“.

Ką daryti pavartojus per didelę Humira dozę?

Jei atsitiktinai Humira leidote dažniau negu Jums nurodė gydytojas ar vaistininkas, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar vaistininką ir pasakykite, kad Jūsų vaikas pavartojo per daug vaisto. Visada su savimi pasiimkite vaisto išorinę dėžutę, net jei ji tuščia.

Pamiršus pavartoti Humira

Jei pamiršote savo vaikui suleisti vaistą, kitą Humira dozę suleiskite iš karto prisiminę. Po to, kitą dozę savo vaikui suleiskite tą dieną, kuri nustatyta pagal pradinį dozavimo režimą, neatsižvelgdami į tai, kad buvote pamiršę dozę.

Nustojus vartoti Humira

Jeigu nusprendėte nutraukti Humira vartojimą, aptarkite tai su savo gydytoju. Jei Jūsų vaikas Humira nebevartos, gali vėl pasireikšti ligos simptomai.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems. Dauguma šių reiškinių yra nesunkūs ar vidutinio sunkumo. Tačiau kai kurie jų gali būti sunkūs ir juos reikia gydyti. Šalutinis poveikis gali atsirasti mažiausiai iki 4 mėnesių po paskutiniosios Humira injekcijos.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote kurį nors iš toliau išvardytų požymių

- sunkų bėrimą, dilgėlinę ar kitus alerginės reakcijos požymius
- patinusį veidą, plaštakas, pėdas
- pasunkėjusį kvėpavimą, rijimą
- dusulį, pasireiškiantį fizinio aktyvumo metu arba gulantis, arba tinstant pėdoms

Kuo greičiau pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote kurį nors iš toliau išvardytų požymių

- infekcijos požymių, pvz., karščiavimą, negalavimą, žaizdas, dantų problemas, deginimą šlapinantis
- silpnumo ar nuovargio pojūtį
- kosulį
- dilgčiojimą
- tirpimą
- dvejinimąsi akyse
- rankų ar kojų silpnumą
- gumbelį ar atvirą žaizdą, kuri neužgyja
- požymių ir simptomų, leidžiančių manyti apie kraujotakos ligas: užsitęsęs karščiavimas, mėlynų atsiradimas, kraujavimas, blyškumas

Aukščiau aprašyti požymiai gali būti žemiau išvardytų šalutinių poveikių, pastebėtų vartojant Humira, ženklais.

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 uždegimą, pneumoniją)

- galvos skausmas
- pilvo skausmas
- pykinimas ir vėmimas
- bėrimas
- 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 juosiančiąją pūslelinę)
- ausų infekcijos
- burnos ertmės infekcijos (įskaitant dantų infekcijas ir burnos opas)
- lytinių takų infekcijos
- šlapimo takų infekcijos
- grybelinės infekcijos
- sąnarių infekcijos
- gerybiniai augliai
- odos vėžys
- alerginės reakcijos (įskaitant sezonines alergijas)
- dehidracija
- nuotaikos svyravimai (įskaitant depresiją)
- nerimas
- miego sutrikimas
- jutimų sutrikimai, tokie kaip dilgčiojimas, diegimas ar tirpimas
- migrena
- nervinių šaknelių užspaudimas (įskaitant nugaros apatinės dalies skausmą ir kojų skausmą)
- regėjimo sutrikimai
- akių uždegimas
- akių vokų uždegimas ir akių tinimas
- *vertigo* (galvos svaigimo ar sukimosi pojūtis)
- greito širdies plakimo jautimas
- aukštas kraujo spaudimas
- karščio pylimas
- hematomos (kraujo susikaupimas ne kraujagyslėje)
- kosulys
- astma
- dusulys
- kraujavimas iš virškinimo trakto
- dispepsija (nevirškinimas, pilvo pūtimas, rėmuo)
- gastroezofaginio reflukso liga
- sausumo sindromas (įskaitant akių ir burnos sausumą)
- niežulys
- niežintis bėrimas
- kraujosruvos
- odos uždegimas (toks kaip egzema)
- kojų ir rankų nagų lūžinėjimas
- padidėjęs prakaitavimas
- plaukų slinkimas
- naujai atsiradusi psoriazė ar psoriazės paūmėjimas
- raumenų spazmai
- kraujas šlapime
- inkstų problemos
- krūtinės skausmas

- edema (patinimas)
- karščiavimas
- trombocitų kiekio sumažėjimas, dėl ko padidėja kraujavimo ir mėlynių rizika
- sutrikęs gijimas

Nedažni (gali pasireikšti 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 (storojo žarnyno uždegimas ir infekcija)
- vėžys
- vėžys, pažeidžiantis limfinę sistemą
- melanoma
- imuninės sistemos sutrikimai, kurie gali pažeisti plaučius, odą ir limfmazgius (dažniausiai pasireiškiantys kaip sarkoidozė)
- vaskulitas (kraujagyslių uždegimas)
- tremoras (drebulys)
- neuropatija (nervų sutrikimas)
- insultas
- klausos netekimas, zvimbimas ausyse
- nereguliaraus širdies plakimo, lyg „dingtų“ širdies dūžis smūgis, jutimas
- širdies problemos, dėl kurių gali pasidaryti sunku kvėpuoti ar pradėti tinti kulkšnys
- miokardo infarktas
- didžiųjų kraujagyslių sienelių išsiplėtimas, venų uždegimas ir trombozė, kraujagyslių užsikimšimas
- plaučių ligos, dėl kurių gali būti sunku kvėpuoti (įskaitant uždegimą)
- plaučių embolija (plaučių arterijos užsikimšimas)
- skystis pleuroje (nenormalus skysčių kaupimasis pleuroje)
- kasos uždegimas, dėl kurio gali atsirasti stiprūs pilvo ir nugaros skausmai
- sunkumas ryjant
- veido edema (veido patinimas)
- tulžies pūslės uždegimas, tulžies akmenligė
- kepenų suriebėjimas
- naktinis prakaitavimas
- randai
- nenormalus raumenų irimas
- sisteminė raudonoji vilkligė (įskaitant odos, širdies, plaučių, sąnarių ir kitų organų sistemų uždegimą)
- miego sutrikimai
- impotencija
- uždegimai

Reti (gali pasireikšti 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)
- širdies darbo sustojimas
- plaučių fibrozė (plaučių audinio surandėjimas)

- žarnyno perforacija (skylė žarnoje)
- hepatitas
- hepatito B reaktyvacija
- autoimuninis hepatitas (savo organizmo imuninės sistemos sukeltas kepenų uždegimas)
- odos vaskulitas (odos kraujagyslių uždegimas)
- *Stevens-Johnson* sindromas (ankstyvieji simptomai yra: negalavimas, karščiavimas, galvos skausmas ir bėrimas)
- veido edema (veido patinimas), susijęs su alergine reakcija
- daugiaformė eritema (uždegiminis odos bėrimas)
- į vilkligę panašus sindromas
- angioneurozinė edema (vietinis odos patinimas)
- lichenoidinė odos reakcija (rausvai violetinis, niežtintis odos bėrimas)

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

- hepatospleninė T-ląstelių limfoma (retas kraujo vėžys, tačiau dažnai mirtina liga)
- Merkelio ląstelių karcinoma (odos vėžio rūšis)
- Kapoši sarkoma – retos rūšies vėžys, kuriuo susergama užsikrėtus žmogaus pūslelinės (*herpes*) – 8 virusu. Kapoši sarkoma dažniausiai pasireiškia kaip rausvi odos pažeidimai
- kepenų nepakankamumas
- būklės, vadinamos dermatomiozitu, pablogėjimas (pasireiškia odos bėrimu su kartu pasireiškiančiu raumenų silpnumu)
- padidėjęs kūno svoris (daugumos pacientų svorio padidėjimas buvo mažas).

Kai kurie šalutiniai poveikiai, stebėti vartojant Humira, gali būti besimptomiai ir gali būti nustatyti tik atlikus kraujo tyrimus. Žemiau išvardyti šie šalutiniai poveikiai:

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- mažas baltųjų kraujo kūnelių skaičius
- mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius
- lipidų kiekio kraujyje padidėjimas
- padidėjęs kepenų fermentų kiekis

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- didelis baltųjų kraujo kūnelių skaičius
- mažas trombocitų kiekis
- padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje
- nenormalus natrio kiekis kraujyje
- mažas kalcio kiekis kraujyje
- mažas fosfatų kiekis kraujyje
- didelis gliukozės kiekis kraujyje
- didelis laktatdehidrogenazės kiekis kraujyje
- autoantikūnai randami kraujyje
- mažas kalio kiekis kraujyje

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- padidėjęs bilirubino kiekis (kepenų tyrimas iš kraujo)

Reti (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1000 žmonių)

- mažas baltųjų, raudonųjų kraujo kūnelių ir trombocitų kiekis kraujyje

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Humira

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės / lizdinės plokštelės / dėžutės po „EXP“ („Tinka iki“) nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

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 Humira užpildytas švirkštas gali būti laikomas kambario temperatūroje (iki 25 °C) daugiausia 14 dienų – užtikrinkite, kad jis būtų apsaugotas nuo šviesos. Kai tik švirkštas išimamas iš šaldytuvo ir laikomas kambario temperatūroje, jis **privalo būti sunaudotas per 14 dienų arba turi būti išmestas**, net ir tuo atveju, jei jis vėl buvo įdėtas į šaldytuvą.

Jūs turite užsirašyti datą, kada švirkštas pirmą kartą buvo išimtas iš šaldytuvo, bei datą, kada jis turi būti išmestas.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite gydytojo ar vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Humira sudėtis

Veiklioji medžiaga yra adalimumabas.

Pagalbinės medžiagos yra manitolis, polisorbato 80 ir injekcinis vanduo.

Humira užpildyto švirkšto išvaizda ir jo pakuotės turinys

Humira 20 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte, skirtas vaikams, tiekiamas kaip sterilus 20 mg adalimumabo tirpalas, ištirpintas 0,2 ml tirpalo.

Humira užpildytas švirkštas yra stiklinis švirkštas, kuriame yra adalimumabo tirpalas.

Humira užpildyti švirkštai tiekiami pakuotėmis, kuriose yra 2 užpildyti švirkštai ir 2 alkoholiu suvilgyti tamponai.

Humira taip pat gali būti tiekiamas flakone, užpildytame švirkšte ir (arba) užpildytame švirkštiklyje.

Registruotojas

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

Gamintojas

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Danmark

AbbVie A/S
Tlf.: +45 72 30-20-28

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Nederland

AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

Polska

AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

France

AbbVie

Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.

Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited

Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

VistorTel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA

Tel: +371 67605000

Portugal

AbbVie, Lda.

Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.

Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy

Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

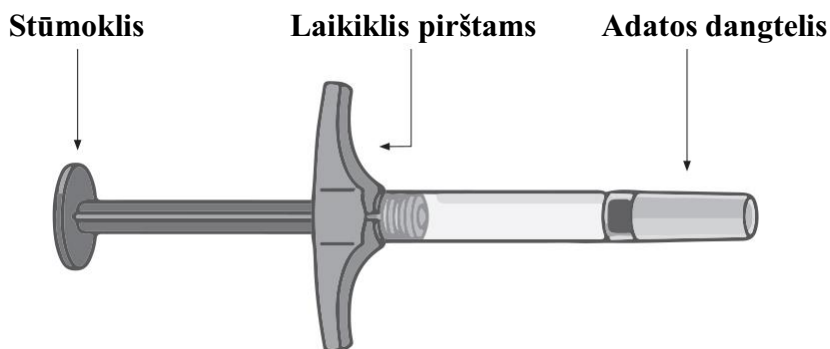
<https://www.ema.europa.eu>.

Norėdami pasiklausti pakuotės lapelio teksto ar gauti šio lapelio kopiją <Brailio raštu> <dideliu šriftu> ar <garso rinkmenos pavidalu>, susisieki su vietiniu registruotojo atstovu.

7. Humira injekcija

- Toliau paaiškinta, kaip Jūsų vaikui suleisti Humira po oda, naudojant užpildytą švirkštą. Pirmiausiai atidžiai perskaitykite nurodymus ir nuosekliai jų laikykitės.
- Gydytojas, slaugytojas ar vaistininkas išmokys, kaip suleisti vaistą.
- Nesistenkite suleisti vaisto savo vaikui patys, kol nesate tikri, kad supratote, kaip paruošti ir leisti vaistą.
- Tik gerai išmokę, vaistą galite suleisti patys arba jį gali suleisti kitas asmuo, pvz., šeimos narys arba draugas.
- Vieną užpildytą švirkštą naudokite tik vienai injekcijai.

Humira užpildytas švirkštas



Nenaudokite užpildyto švirkšto ir susisiekite su savo gydytoju ar vaistininku, jeigu

- skystis drumstas, pasikeitusi jo spalva ar jame yra darinių ar dalelių
- tinkamumo laikas (EXP) jau pasibaigęs
- skystis buvo užšaldytas ar paliktas tiesioginių saulės spindulių apšviestoje vietoje
- užpildytas švirkštas buvo numestas ar suspaustas

Nenuimkite adatos dangtelio iki pat injekcijos. Humira laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

1 ŽINGSNIS

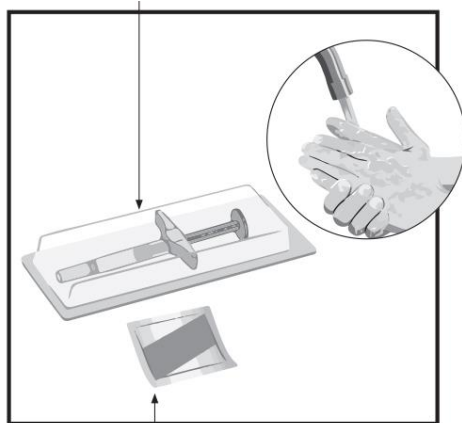
Išimkite Humira iš šaldytuvo.

Palikite Humira kambario temperatūroje **15 – 30 minučių** iki injekcijos.

- **Nenuimkite** adatos dangtelio, kol Humira sušils iki kambario temperatūros
- **Nešildykite** Humira jokiais kitais būdais. Pavyzdžiui, **nešildykite** mikrobangų krosnelėje ar karštame vandenyje

2 ŽINGSNIS

Švirkštas



Patikrinkite tinkamumo laiką (EXP). **Nenaudokite** užpildyto švirkšto, jei tinkamumo laikas (EXP) pasibaigęs.

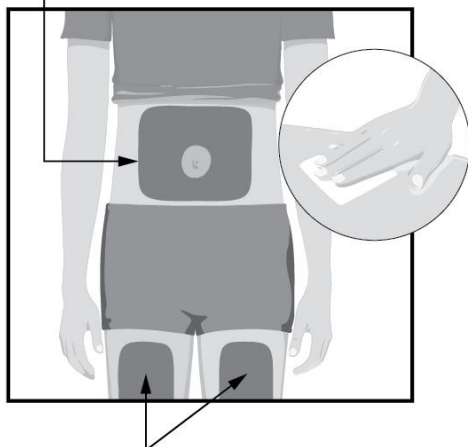
Ant švaraus lygaus paviršiaus pasidėkite

- 1 vienkartinį užpildytą švirkštą ir
- 1 alkoholiu suvilgytą tamponą

Nusiplaukite ir nusausinkite rankas.

3 ŽINGSNIS

Vietos injekcijai



Pasirinkite vietą injekcijai:

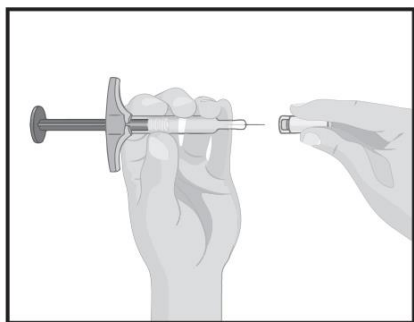
- Priekinėje vaiko šlaunies dalyje ar
- Ant vaiko pilvo, bent 5 cm atstumu nuo bambos
- Bent 3 cm atstumu nuo Jūsų vaiko paskutinės injekcijos vietos

Alkoholiu suvilgytu tamponu sukamaisiais judesiais nuvalykite injekcijos vietą.

- **Nešvirkškite** per drabužius
- **Nešvirkškite** į skausmingą, pamėlusią, raudoną, sukiėtėjusią, surandėjusią, su strijomis odą ar vietas, kur yra psoriazinių plokštelių

Vietos injekcijai

4 ŽINGSNIS



Vienoje rankoje laikykite užpildytą švirkštą.

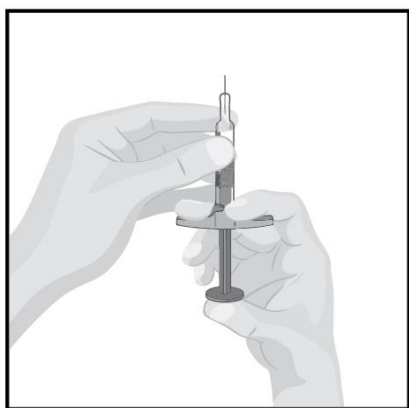
Patikrinkite užpildytame švirkšte esantį skystį.

- Įsitikinkite, kad skystis skaidrus ir bespalvis
- Užpildyto švirkšto **nenaudokite**, jei skystis drumstas ar jame yra dalelių
- Užpildyto švirkšto **nenaudokite**, jei jis buvo nukritęs ar suspaustas

Kita ranka atsargiai nuimkite adatos dangtelį, traukdami jį tiesiai. Adatos dangtelį išmeskite. Atgal dangtelio nedėkite.

- **Nelieskite** adatos pirštais ir nepalieskite nieko su adata

5 ŽINGSNIS



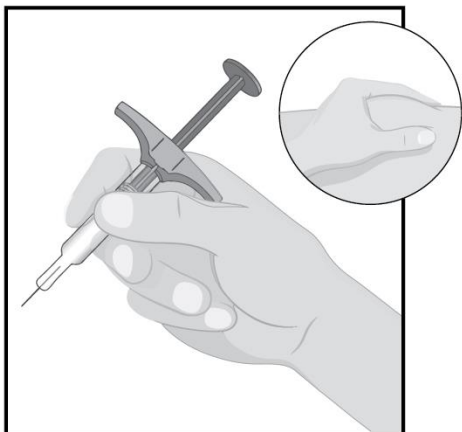
Laikykite užpildytą švirkštą adata į viršų.

- Viena ranka laikykite užpildytą švirkštą akių lygyje, kad matytumėte orą, esantį užpildytame švirkšte

Lėtai spauskite stūmoklį, kad pro adatą išeitų oras.

- Normalu ant adatos galiuko pamatyti lašą skysčio

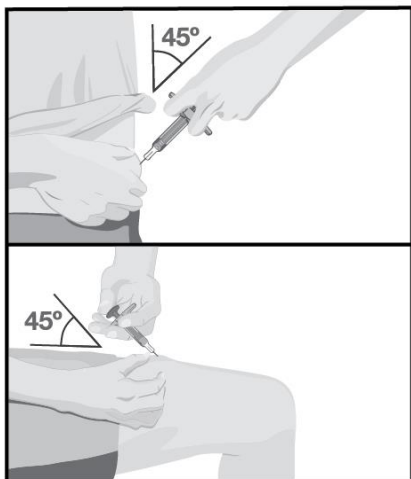
6 ŽINGSNIS



Viena ranka laikykite užpildyto švirkšto cilindrą tarp nykščio ir rodomojo piršto, kaip laikytumėte pieštuką.

Kita ranka suimkite vaiko odą injekcijos vietoje, kad susidarytų kauburys, ir tvirtai laikykite.

7 ŽINGSNIS

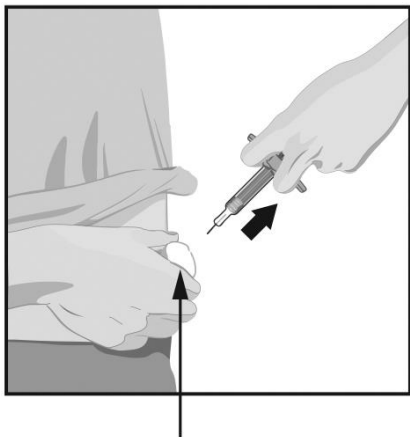


Vienu greitu trumpu judesiu įdurkite visą adatą į odą maždaug 45 laipsnių kampų.

- Kai įdūrėte adatą, paleiskite laikomą odą

Lėtai spauskite stūmoklį, kol bus suleistas visas skystis ir užpildytas švirkštas bus tuščias.

8 ŽINGSNIS



Vatos gumulėlis

Kai injekcija baigta, lėtai ištraukite adatą iš odos, užpildytą švirkštą laikydami tokiu pat kampu.

Atlikus injekciją ant injekcijos vietos odos uždėkite gumulėlį vatos ar tvarščio.

- **Netrinkite**
- Normalu, kad injekcijos vieta šiek tiek pakraujuoja

9 ŽINGSNIS

Panaudotą užpildytą švirkštą išmeskite į specialią atliekų talpyklę, kaip nurodė gydytojas, slaugytojas ar vaistininkas. **Niekada** nemėginkite adatos dangtelio uždėti atgal.

- **Negalima** užpildyto švirkšto mesti į perdirbamas atliekas ar buitines šiukšles
- Užpildytus švirkštus **visada** laikykite specialioje atliekų talpyklėje, vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

Adatos dangtelį, alkoholiu suvilgytą tamponą, vatos gumulėlį ar tvarstį, lizdinę plokštelę ir pakuotę galima išmesti su buitinėmis šiukšlėmis.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Humira 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte adalimumabas (*adalimumabum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti šį vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Gydytojas Jums įteiks **Paciento Priminimo Kortelę**, kurioje yra svarbios informacijos apie saugumo priemones. Apie tai reikia žinoti prieš pradėdant gydytis Humira ir gydantis šiuo vaistu. Šią **Paciento Priminimo Kortelę** turėkite su savimi.
- Jeigu kiltų klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Humira ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Humira
3. Kaip vartoti Humira
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Humira
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Humira injekcija

1. Kas yra Humira ir kam jis vartojamas

Humira veiklioji medžiaga yra adalimumabas.

Humira vartojamas gydant

- Reumatoidinį artritą
- Jaunatvinį idiopatinį poliartritą
- Su entezitu susijusį artritą
- Ankilozuojantį spondilitą
- Ašinį spondiloartritą be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių
- Psoriazinį artritą
- Plokštelinę psoriazę
- Supūliavusį hidradenitą
- Krono ligą
- Opinį kolitą
- Neinfekcinį uveitą

Humira veiklioji medžiaga yra adalimumabas, žmogaus monokloninis antikūnas. Monokloniniai antikūnai – tai baltymai, kurie rišasi su specifinėmis medžiagomis.

Adalimumabo taikiny – baltymas, vadinamas naviko nekrozės faktoriumi (TNF α), kuris yra imuninės (apsaugos) sistemos dalis ir jo padaugėja, kai sergama aukščiau išvardytomis uždegiminėmis ligomis. Prisijungdamas prie TNF α Humira mažina uždegiminį šių ligų procesą.

Reumatoidinis artritas

Reumatoidinis artritas – tai uždegiminė sąnarių liga.

Humira vartojamas suaugusiųjų vidutinio sunkumo ir sunkiam reumatoidiniam artritui gydyti. Pirmiausia Jums gali paskirti kitą ligą modifikuojantį vaistą, pvz., metotreksatą. Jeigu šių vaistų poveikis yra nepakankamas, Jums paskirs Humira.

Humira taip pat gali būti vartojamas gydant sunkios formos aktyvų ir progresuojantį reumatoidinį artritą, kuris iki tol nebuvo gydomas metotreksatu.

Humira gali sulėtinti ligos sukeltą sąnarių pakenkimą ir padėti jiems laisviau judėti.

Jūsų gydytojas nuspręs, ar Humira vartoti su metotreksatu, ar vieną.

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas yra uždegiminė sąnarių liga.

Humira vartojamas pacientų nuo 2 metų jaunatviniam idiopatiniam poliartritui gydyti. Pirmiausia Jums galėjo būti skiriama kitų ligos eigą keičiančių vaistų, tokių kaip metotreksatas. Jei nebuvo tinkamo atsako į šiuos vaistus, Jums bus paskirtas Humira.

Jūsų gydytojas nuspręs, ar Humira 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.

Humira vartojamas su entezitu susijusiam artritui gydyti pacientams nuo 6 metų amžiaus. Jums galėjo būti skiriama kitų ligos eigą keičiančių vaistų, tokių kaip metotreksatas. Jei nebuvo tinkamo atsako į šiuos vaistus, Jums bus paskirtas Humira.

Ankilozuojantis spondilitas ir ašinis spondiloartritas be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių

Ankilozuojantis spondilitas ir ašinis spondiloartritas be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių – tai stuburo uždegiminės ligos.

Humira vartojamas sunkaus ankilozuojančio spondilito ir ašinio spondiloartrito be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių suaugusiųjų gydymui Jums pirmiausia gali paskirti kitų vaistų. Jeigu gydant šiais vaistais nebus gautas pakankamas atsakas, Jums paskirs Humira.

Psoriazinis artritas

Psoriazinis artritas yra uždegiminė sąnarių liga, paprastai susijusi su psoriaze.

Humira vartojamas suaugusiųjų psoriaziniam artritui gydyti. Humira gali sulėtinti ligos sukeltą sąnarių pažeidimą ir padėti jiems lengviau judėti. Jums pirmiausia paskirs kitų vaistų. Jeigu gydant šiais vaistais nebus gautas pakankamas atsakas, Jums paskirs Humira.

Plokštelinė psoriazė

Plokštelinė psoriazė yra odos liga, kurios metu ant odos atsiranda raudoni sluoksniuoti su plutele ir padengti sidabriniais žvynais plotai. Plokštelinė psoriazė gali paveikti ir nagus, dėl to jie ima trupėti, sustorėja ir atstoja nuo nago guolio, o tai gali būti skausminga.

Humira vartojamas gydyti

- suaugusiųjų vidutinio sunkumo ir sunkią lėtinę plokštelinę psoriazę ir
- sunkią lėtinę plokštelinę psoriazę vaikams ir paaugliams nuo 4 iki 17 metų amžiaus, kuriems vietinis gydymas ir fototerapija buvo neveiksmingi ar kuriems šie gydymo metodai netinka.

Supūliavęs hidradenitas

Supūliavęs hidradenitas (*Hidradenitis suppurativa*) yra lėtinė ir dažnai skausminga uždegiminė odos liga. Jos simptomai apima skausmingus mazgelius (gumbus) ir abscesus (votis), iš kurių gali išsiskirti pūliai. Dažniausiai paveikiamos tam tikros odos vietos, pvz., oda po krūtimis, pažastys, vidinė šlaunų pusė, kirkšnys ir sėdmenys. Pažeistose vietose gali likti randų.

Humira vartojamas gydyti

- vidutinio sunkumo ir sunkiam supūliavusiam hidradenitui suaugusiesiems ir
- vidutinio sunkumo ir sunkiam supūliavusiam hidradenitui 12-17 metų amžiaus paaugliams

Humira gali sumažinti dėl ligos atsiradusių mazgelių ir abscesų skaičių, o taip pat dažnai su liga susijusį skausmą. Jums pirmiausia gali paskirti kitų vaistų. Jeigu gydant šiais vaistais nebus gautas pakankamas atsakas, Jums paskirs Humira.

Krono liga

Krono liga yra uždegiminė virškinimo trakto liga.

Humira vartojamas gydyti

- vidutinio sunkumo ir sunkią Krono ligą suaugusiems pacientams ir
- vidutinio sunkumo ir sunkią Krono ligą vaikams ir paaugliams nuo 6 iki 17 metų amžiaus.

Pirmiausia Jus gydys kitais vaistais. Jei tie vaistai nesukels pakankamo atsako, Jums paskirs Humira.

Opinis kolitas

Opinis kolitas yra uždegiminė storosios žarnos liga.

Humira vartojamas gydyti

- vidutinio sunkumo ir sunkiam suaugusiųjų opiniam kolitui ir
- vaikams ir paaugliams nuo 6 iki 17 metų, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkiu opiniu kolitu

Jums pirmiausia bus skiriami kiti vaistai. Jeigu nebus pakankamo atsako į paskirtus vaistus, Jums bus skiriamas Humira.

Neinfekcinis uveitas

Neinfekcinis uveitas yra uždegiminė liga, paveikianti tam tikras akies dalis.

Humira skiriamas

- suaugusiems pacientams, sergantiems neinfekciniu uveitu su uždegimu, paveikiančiu užpakalinę akies dalį, gydyti.
- vyresniems kaip 2 metų vaikams, sergantiems lėtiniu neinfekciniu uveitu, paveikiančiu priekinę akies dalį, gydyti.

Šis uždegimas gali sukelti regėjimo pablogėjimą ir / ar drumsčių (juodų taškelių ar plonų judančių regėjimo lauke linijų) atsiradimą. Humira veikia mažindamas šį uždegimą.

Jums pirmiausia bus skiriami kiti vaistai. Jeigu nebus pakankamo atsako į paskirtus vaistus, Jums bus skiriamas Humira.

2. Kas žinotina prieš vartojant Humira

Humira vartoti negalima:

- Jeigu yra alergija adalimumabui ar bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- Jeigu Jums yra aktyvi tuberkuliozė ar kita sunki infekcija (žr. „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“). Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu yra infekcijos simptomų, pavyzdžiui, karščiavimas, žaizdos, nuovargis, dantų problemos.
- Jeigu yra vidutinis ar sunkus širdies nepakankamumas. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu Jums buvo arba yra sunki širdies liga (žr. „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Humira.

Alerginės reakcijos

- Jeigu pasireiškia alerginės reakcijos, kurių simptomai yra, tokie kaip spaudimas krūtinėje, švokštimas, svaigimas, tinimas ar bėrimas – daugiau Humira nešvirkškite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes retais atvejais šios reakcijos gali būti pavojingos gyvybei.

Infekcijos

- Jeigu yra infekcija, taip pat ilgalaikė ar infekcija kurioje nors vienoje kūno vietoje (pavyzdžiui, kojos opa) – prieš pradėdami vartoti Humira, pasitarkite su gydytoju. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.
- Vartodami Humira, galite daug greičiau įgyti infekciją. Ši rizika gali padidėti, jeigu sergate plaučių ligomis. Tai gali būti sunkios infekcijos, tokios kaip:
 - tuberkuliozė
 - virusinės, grybelinės, parazitinės ar bakterinės kilmės infekcijos
 - sunki infekcija kraujyje (sepsis)

Retais atvejais šios infekcijos gali būti pavojingos gyvybei. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu atsirado tokių simptomų, kaip karščiavimas, žaizdos, nuovargis ar dantų problemos. Gydytojas gali liepti laikinai nutraukti Humira vartojimą.

- Pasakykite gydytojui, jei gyvenate ar keliaujate į regionus, kur grybelinės infekcijos (pavyzdžiui, histoplazmozė, kokcidioidomikozė ar blastomikozė) yra labai dažnos.
- Pasakykite gydytojui, jeigu Jums buvo pasikartojanti infekcija ar kitos būklės, didinančios infekcijų riziką.
- Jeigu esate vyresnis kaip 65 metų amžiaus, vartodamas Humira, galite būti imlesnis infekcijoms. Kol esate gydomas Humira, Jūs ir Jūsų gydytojas turėtumėte kreipti ypatingą dėmesį į infekcijos požymius. Jeigu Jums atsirado infekcijų požymių, tokių kaip karščiavimas, žaizdos, nuovargio jausmas ar dantų problemos, svarbu apie tai pasakyti gydytojui.

Tuberkuliozė

- Labai svarbu pasakyti gydytojui, jeigu kada nors esate sirgęs tuberkulioze ar artimai bendravote su sergančiuoju tuberkulioze. Jei sergate aktyvia tuberkulioze, Humira nevartokite.

- Kai kurie Humira vartojantys pacientai sirgo tuberkulioze, todėl gydytojas, prieš paskirdamas Humira, Jus ištirs dėl tuberkuliozės požymių ir simptomų. Tai apims išsamų medicininį įvertinimą, taip pat ir Jūsų medicininę anamnezę, įskaitant atitinkamų patikros tyrimų (pavyzdžiui, rentgenologinio krūtinės ląstos ištyrimo ir tuberkulino testo) paskyrimą. Apie šių tyrimų atlikimą ir rezultatus turi būti pažymėta **Paciento Priminimo Kortelėje**.
- Tuberkuliozė gali išsivystyti gydymo metu, net jei Jūs gavote prevencinį gydymą dėl tuberkuliozės.
- Jeigu gydantis arba po gydymo atsiranda tuberkuliozės simptomų (pavyzdžiui, nepraeinantis kosulys, mažėjantis kūno svoris, energijos stygius, nedidelis karščiavimas) ar pasireiškia bet kokia kitą infekcija, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Hepatitis B

- Pasakykite gydytojui, jei esate hepatito B viruso (HBV) nešiotojas, jei sergate aktyvia HBV forma ar jeigu manote, kad Jums yra rizika užsikrėsti HBV.
 - Gydytojas turi Jus patikrinti dėl HBV. Žmonėms, kurie yra HBV nešiotojai, Humira vartojimas gali iššaukti pakartotinį HBV suaktyvėjimą.
 - Kai kuriais retai pasitaikančiais atvejais, ypač tuomet, kai vartojate kitus vaistus, slopinančius imuninę sistemą, HBV pakartotinis suaktyvėjimas gali būti pavojingas gyvybei.

Operacijos ar dantų gydymas

- Jeigu planuojate operuotis ar gydytis dantis, prašome įspėti Jūsų gydytoją, kad Jūs vartojate Humira. Gydytojas gali rekomenduoti laikinai nutraukti Humira vartojimą.

Demielinizuojančios ligos

- Jeigu sergate ar Jums išsivysto demielinizuojanti liga (liga, pažeidžianti nervus izoliuojantį sluoksnį, pavyzdžiui, išsėtinė sklerozė), gydytojas nuspręs, ar Jums skirti Humira ir ar tęsti gydymą Humira. Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei Jums pasireiškia tokie simptomai, kaip regėjimo pokyčiai, rankų ar kojų silpnumas ar sustingimas, ar dilgčiojimas bet kurioje kūno vietoje.

Skiepijimas

- Vartojant Humira, negalima skiepytis tam tikromis vakcinomis, kurios gali sukelti infekcijas.
 - Prieš skiepydamiesi bet kuria vakcina, pasitarkite su gydytoju.
 - Jei yra galimybė, prieš pradedant gydytis Humira vaikus rekomenduojama paskiepyti visais jiems pagal amžių priklausančiais skiepais.
 - Jei Jūs vartojote Humira nėštumo metu, Jūsų kūdikiui bus didesnis infekcijos pavojus maždaug penkis mėnesius nuo paskutinės Humira dozės, kurią gavote nėštumo metu. Svarbu, kad pasakytumėte savo kūdikio gydytojams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad Jūs vartojote Humira nėštumo metu, kad jie galėtų nuspręsti, kada skiepyti Jūsų kūdikį.

Širdies nepakankamumas

- Jeigu Jums yra nesunkus širdies nepakankamumas ir esate gydomas Humira, gydytojas atidžiai Jus stebės dėl širdies nepakankamumo. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu sirgote ar sergate sunkia širdies liga. Jeigu Jums naujai išsivystė ar paūmėjo esamas širdies nepakankamumas (pvz., prasidėjo dusulys ar patino pėdos), nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Jūsų gydytojas nuspręs, ar Jums galima vartoti Humira.

Karščiavimas, kraujosruvos, kraujavimas ir išblyškimas

- Kai kuriems pacientams organizme gaminasi nepakankamai kraujo ląstelių, kurios padeda kovoti su infekcijomis arba padeda stabdyti kraujavimą. Gali būti, kad gydytojas nutars nutraukti gydymą. Jei Jums atsirado karščiavimas, kuris lengvai nepraeina, lengvai atsiranda mėlynių ar jei per greitai prasideda kraujavimas, ar jeigu atrodote labai išblyškęs, nedelsiant susisieki su gydytoju.

Vėžys

- Labai retais atvejais yra buvę tam tikrų vėžio rūšių vaikams ir suaugusiems pacientams, vartojantiems Humira ar kitus TNF blokuojančius vaistus.
 - Žmonėms, sergantiems sunkesne reumatoidinio artrito forma ilgesnį laiką, gali būti didesnė už vidutinę riziką susirgti limfoma (vėžys, pažeidžiantis limfinę sistemą) ir leukemija (vėžys, pažeidžiantis kraują ir kaulų čiulpus).
 - Jeigu esate gydomas Humira, gali padidėti rizika susirgti limfoma, leukemija ar kitu vėžiu. Retais atvejais, Humira vartojantiems pacientams buvo stebėtas nedažnas ir sunkus limfomos tipas. Kai kurie iš šių pacientų taip pat buvo gydomi azatioprinu ar 6-merkaptopurinu.
 - Pasakykite savo gydytojui, jei kartu su Humira vartojate azatiopriną ar 6-merkaptopuriną.
 - Buvo stebimi nemelanominio odos vėžio atvejai pacientams, vartojusiems Humira.
 - Jei gydymo metu arba po gydymo atsirastų naujų odos pažeidimų arba jei esami pažeidimai pasikeistų, pasakykite gydytojui.
- Kitokie nelimfominiai vėžiniai susirgimai pasitaikė pacientams, kurie sirgo tam tikra plaučių liga, vadinama lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), ir buvo gydomi kitu TNF blokuojančiu vaistu. Jei sergate LOPL arba jei daug rūkote, turėtumėte paklausti gydytojo, ar gydymas TNF blokuojančiais vaistais Jums tinka.

Autoimuninė liga

- Retais atvejais gydymas Humira gali sukelti į vilkligę panašų sindromą. Susisieki su savo gydytoju, jei pasireikštų nepraeinantis nepaaiškinamas bėrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas ar nuovargis.

Vaikams ir paaugliams

- Vakcinacija: prieš pradėdant vartoti Humira vaikai, jeigu tai yra įmanoma, turi būti paskiepyti visomis reikiamomis vakcinomis.

Kiti vaistai ir Humira

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Dėl padidėjusios sunkios infekcijos rizikos Humira negalima vartoti su vaistais, kuriuose yra šių veikliųjų medžiagų:

- anakinros
- abatacepto.

Humira galima vartoti kartu su

- metotreksatu ar
- tam tikrais ligą modifikuojančiais antireumatiniais vaistais (pavyzdžiui, sulfasalazinu, hidroksichlorokvinu, leflunomidu ir injekciniais aukso preparatais)

- steroidiniais vaistais arba skausmą malšinančiais vaistais, įskaitant nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU).

Jei kiltų klausimų, kreipkitės į gydytoją.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- Vartodama Humira 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 Humira vartoti galima, tik jei reikia.
- Remiantis nėščių moterų tyrimu, lyginant nėštumo metu vartojusias Humira moteris ir tas, kurios sirgo tokia pat liga ir Humira nevartojo, didesnės apsigimimų rizikos nepastebėta.
- Humira galima vartoti žindymo laikotarpiu.
- Jeigu vartojote Humira 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 Humira. Daugiau informacijos apie vakcinas žiūrėkite skyriuje „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Humira gali nežymiai paveikti gebėjimą vairuoti, važiuoti dviračiu ar valdyti mechanizmus. Jausmas, kad sukasi kambarys, ir regos sutrikimai gali atsirasti pavartojus Humira.

Humira sudėtyje yra polisorbato

Kiekvienoje šio vaisto 40 mg dozėje yra 0,4 mg polisorbato 80. Polisorbitai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti Humira

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojamos Humira dozės kiekvienai patvirtintai indikacijai pateiktos toliau lentelėje. Jei Jums reikia kitokios dozės, gydytojas gali skirti kitokio stiprumo Humira.

Reumatoidinis artritas, psoriazinis artritas, ankilozuojantis spondilitas ar ašinis spondiloartritas be radiografinių ankilozuojančio spondilito požymių		
Amžius ar kūno masė	Kiek ir kaip dažnai vartoti?	Pastabos
Suaugusieji	40 mg kas antrą savaitę	Esant reumatoidiniam artritui ir vartojant Humira toliau tęsiamas gydymas metotreksatu. Jei Jūsų gydytojas nuspręs, kad metotreksatas netinka, Humira gali būti vartojamas vienas. Jei sergate reumatoidiniu artritu ir gydymo Humira metu nevartojate metotreksato, Jūsų gydytojas gali nuspręsti, kad turite vartoti po 40 mg Humira

		kiekvieną savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.
--	--	---

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas		
Amžius ar kūno masė	Kiek ir kaip dažnai vartoti?	Pastabos
Vaikai nuo 2 metų amžiaus, paaugliai ir suaugusieji, sveriantys 30 kg ir daugiau	40 mg kas antrą savaitę	Nėra
Vaikai nuo 2 metų amžiaus ir paaugliai, sveriantys 10 kg ir mažiau nei 30 kg	20 mg kas antrą savaitę	Nėra

Su entezitu susijęs artritas		
Amžius ar kūno masė	Kiek ir kaip dažnai vartoti?	Pastabos
Vyresni kaip 6 metų amžiaus vaikai, paaugliai ir suaugusieji, sveriantys 30 kg ir daugiau	40 mg kas antrą savaitę	Nėra
Vaikai ir paaugliai nuo 6 metų amžiaus, sveriantys 15 kg ir mažiau nei 30 kg	20 mg kas antrą savaitę	Nėra

Plokštelinė psoriazė		
Amžius ar kūno masė	Kiek ir kaip dažnai vartoti?	Pastabos
Suaugusieji	Pradinė dozė yra 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą), vėliau skiriant po 40 mg kas antrą savaitę, pradedant praėjus savaitei laiko nuo pradinės dozės.	Jeigu Jūsų atsakas į gydymą nepakankamas, gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg per savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.
4–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys 30 kg arba daugiau	Pradinė dozė yra 40 mg, vėliau po savaitės skiriant 40 mg. Po to įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.	Nėra
4–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys 15 kg, bet mažiau 30 kg	Pradinė dozė yra 20 mg, vėliau po savaitės skiriant 20 mg. Po to įprastinė dozė yra 20 mg kas antrą savaitę.	Nėra

Supūliavęs hidradenitas		
Amžius ar kūno masė	Kiek ir kaip dažnai vartoti?	Pastabos
Suaugusieji	Pradinė dozė yra 160 mg (vartojama kaip keturios 40 mg injekcijos per parą arba kaip dvi 40 mg injekcijos per parą dvi paras iš eilės) po dviejų savaitių skiriant 80 mg dozę (vartojama kaip dvi 40 mg injekcijos per parą). Po kitų dviejų savaitių gydymas tęsiamas vartojant po 40 mg dozę kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę, kaip paskirta gydytojo.	Rekomenduojama kasdien ant pažeistų vietų vartoti antiseptinį pavilgą.

12–17 metų amžiaus paaugliai, sveriantys 30 kg ir daugiau	Pradinė 80 mg dozė (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą), po to po 40 mg kas antrą savaitę pradedant praėjus vienai savaitei.	Jeigu Jūsų atsakas į gydymą Humira 40 mg kas antrą savaitę nepakankamas, gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kiekvieną savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę. Rekomenduojama kasdien ant pažeistų vietų vartoti antiseptinį pavilgą.
---	---	--

Krono liga		
Amžius ar kūno masė	Kiek ir kaip dažnai vartoti?	Pastabos
Vyresni kaip 6 metų vaikai, paaugliai ir suaugusieji, sveriantys 40 kg ir daugiau	Pradinė dozė yra 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą), po dviejų savaitių skiriant 40 mg. Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, gydytojas gali paskirti pradinę 160 mg dozę (keturios 40 mg injekcijos per parą, arba dvi 40 mg injekcijos per parą dvi paras iš eilės), po dviejų savaitių skiriant 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per parą). Vėliau įprastinė dozė yra po 40 mg kas antrą savaitę.	Jūsų gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.
6–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys mažiau kaip 40 kg	Pradinė dozė yra 40 mg, po dviejų savaitių skiriant 20 mg. Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, gydytojas gali paskirti pradinę 80 mg dozę (dvi 40 mg injekcijos per parą), po dviejų savaitių skiriant 40 mg. Vėliau įprastinė dozė yra po 20 mg kas antrą savaitę.	Jūsų gydytojas gali padidinti dozės skyrimo dažnį iki 20 mg kas savaitę.

Opinis kolitas		
Amžius ar kūno masė	Kiek ir kaip dažnai vartoti?	Pastabos
Suaugusieji	Pradinė dozė yra 160 mg (keturios 40 mg injekcijos per vieną parą arba dvi 40 mg injekcijos per parą dvi paras iš eilės), vėliau skiriant 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per parą) po dviejų savaitių. Vėliau įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.	Jūsų gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.
Vaikai ir paaugliai nuo 6 metų, sveriantys mažiau kaip 40 kg	Pradinė dozė yra 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą), po dviejų savaitių skiriama 40 mg (viena 40 mg injekcija).	Turite vartoti Humira savo įprastą dozę, netgi kai sueina 18 metų.

	Vėliau įprasta dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.	
Vaikai ir paaugliai nuo 6 metų, sveriantys 40 kg arba daugiau	Pradinė dozė yra 160 mg (keturios 40 mg injekcijos per vieną parą arba dvi 40 mg injekcijos per parą dvi paras iš eilės), po dviejų savaitių skiriama 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą). Vėliau įprasta dozė yra 80 mg kas antrą savaitę.	Turite vartoti Humira savo įprastą dozę, netgi kai sueina 18 metų.

Neinfekcinis uveitas		
Amžius ar kūno masė	Kiek ir kaip dažnai vartoti?	Pastabos
Suaugusieji	Pradinė dozė yra 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą), vėliau skiriant 40 mg kas antrą savaitę, pradedant praėjus vienai savaičiai po pradinės dozės.	Vartojant Humira galima toliau tęsti kortikosteroidų ar kitų imuninę sistemą veikiančių vaistų vartojimą. Humira taip pat galima vartoti vieną.
Vyresni kaip 2 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys mažiau kaip 30 kg	20 mg kas antrą savaitę	Jūsų gydytojas gali skirti 40 mg pradinę dozę, kuri gali būti vartojama likus savaitei iki įprastinės 20 mg dozės kas antrą savaitę vartojimo pradžios. Humira rekomenduojamas vartoti kartu su metotreksatu.
Vyresni kaip 2 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys bent 30 kg	40 mg kas antrą savaitę	Jūsų gydytojas gali skirti 80 mg pradinę dozę, kuri gali būti vartojama likus savaitei iki įprastinės 40 mg dozės kas antrą savaitę vartojimo pradžios. Humira rekomenduojamas vartoti kartu su metotreksatu.

Vartojimo metodas ir būdas

Humira vartojamas leidžiant po oda (poodinė injekcija).

Išsamūs nurodymai, kaip suleisti Humira, pateikiami 7 skyriuje „Humira injekcija“.

Ką daryti pavartojus per didelę Humira dozę?

Jei atsitiktinai Humira susileidote dažniau, negu Jums nurodė gydytojas ar vaistininkas, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar vaistininką ir pasakykite, kad pavartojote per daug vaisto. Visada su savimi pasiimkite vaisto išorinę dėžutę, net jei ji tuščia.

Pamiršus pavartoti Humira

Jei pamiršote susileisti vaistą, kitą Humira dozę susileiskite iš karto prisiminę. Kitą dozę susileiskite tą dieną, kuri nustatyta pagal pradinį dozavimo režimą, neatsižvelgdami į tai, kad buvote pamiršę dozę.

Nustojus vartoti Humira

Jeigu nusprendėte nutraukti Humira vartojimą, aptarkite tai su savo gydytoju. Nustojus vartoti Humira gali vėl pasireikšti Jūsų simptomai.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Dauguma šių reiškinių yra nesunkūs ar vidutinio sunkumo. Tačiau kai kurie jų gali būti sunkūs ir juos reikia gydyti. Šalutinis poveikis gali atsirasti mažiausiai iki 4 mėnesių po paskutiniosios Humira injekcijos.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote

- sunkų bėrimą, dilgėlinę ar kitus alerginės reakcijos požymius;
- patinusį veidą, plaštakas, pėdas;
- pasunkėjusį kvėpavimą, rijimą;
- dusulį, pasireiškiantį fizinio aktyvumo metu arba gulantis, arba tinstant pėdoms.

Kuo greičiau pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote kurį nors iš toliau išvardytų požymių

- infekcijos požymių, pvz., karščiavimą, negalavimą, žaizdas, dantų problemas, deginimą šlapinantis
- silpnumo ar nuovargio pojūtį
- kosulį
- dilgčiojimą
- tirpimą
- dvejinimąsi akyse
- rankų ar kojų silpnumą
- guzelį ar atvirą žaizdą, kuri neužgyja
- požymių ir simptomų, leidžiančių manyti apie kraujo ligas: užsitęsusių karščiavimą, mėlynių atsiradimą, kraujavimą, blyškumą

Aukščiau išvardyti požymiai gali būti žemiau išvardytų šalutinių poveikių, pastebėtų vartojant Humira, ženklais.

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 uždegimą, pneumoniją)
- galvos skausmas
- pilvo skausmas
- pykinimas ir vėmimas
- bėrimas
- 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 ertmės infekcijos (įskaitant dantų infekcijas ir burnos opas)
- lytinių takų infekcijos

- šlapimo takų infekcijos
- grybelinės infekcijos
- sąnarių infekcijos
- gerybiniai augliai
- odos vėžys
- alerginės reakcijos (įskaitant sezonines alergijas)
- dehidracija
- nuotaikos svyravimai (įskaitant depresiją)
- nerimas
- miego sutrikimas
- jutimų sutrikimai, tokie kaip dilgčiojimas, diegimas ar tirpimas
- migrena
- nervinių šaknelių užspaudimas (įskaitant nugaros apatinės dalies skausmą ir kojų skausmą)
- regėjimo sutrikimai
- akių uždegimas
- akių vokų uždegimas ir akių tinimas
- *vertigo* (galvos svaigimo ar sukimosi pojūtis)
- greito širdies plakimo jautimas
- aukštas kraujo spaudimas
- karščio pylimas
- hematomos (kraujo susikaupimas ne kraujagyslėje)
- kosulys
- astma
- dusulys
- kraujavimas iš virškinimo trakto
- dispepsija (nevirškinimas, pilvo pūtimas, rėmuo)
- gastroezofaginio reflukso liga
- sausumo sindromas (įskaitant akių ir burnos sausumą)
- niežulys
- niežintis bėrimas
- kraujosruvos
- odos uždegimas (toks kaip egzema)
- kojų ir rankų nagų lūžinėjimas
- padidėjęs prakaitavimas
- plaukų slinkimas
- naujai atsiradusi psoriazė ar psoriazės paūmėjimas
- raumenų spazmai
- kraujas šlapime
- inkstų problemos
- krūtinės skausmas
- edema (patinimas)
- karščiavimas
- trombocitų kiekio sumažėjimas, dėl ko padidėja kraujavimo ir mėlynių rizika
- sutrikęs gijimas

Nedažni (gali pasireikšti 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

- vėžys, pažeidžiantis limfinę sistemą
- melanoma
- imuninės sistemos sutrikimai, kurie gali pažeisti plaučius, odą ir limfmazgius (dažniausiai pasireiškiantys kaip sarkoidozė)
- vaskulitas (kraujagyslių uždegimas)
- tremoras (drebulys)
- neuropatija (nervų sutrikimas)
- insultas
- klausos netekimas, zvimbimas ausyse
- nereguliaraus širdies plakimo, lyg dingtų smūgis, jutimas
- širdies problemos, dėl kurių gali pasidaryti sunku kvėpuoti ar pradėti tinti kulkšnys
- miokardo infarktas
- didžiųjų kraujagyslių sienelių išsiplėtimas, venų uždegimas ir trombozė, kraujagyslių užsikimšimas
- plaučių ligos, dėl kurių gali būti sunku kvėpuoti (įskaitant uždegimą)
- plaučių embolija (plaučių arterijos užsikimšimas)
- skystis pleuroje (nenormalus skysčių kaupimasis pleuroje)
- kasos uždegimas, dėl kurio gali atsirasti stiprūs nugaros ir pilvo skausmai
- sunkumas ryjant
- veido edema
- tulžies pūslės uždegimas, tulžies akmenligė
- kepenų suriebėjimas
- naktinis prakaitavimas
- randai
- nenormalus raumenų irimas
- sisteminė raudonoji vilkligė (įskaitant odos, širdies, plaučių, sąnarių ir kitų organų sistemų uždegimą)
- miego sutrikimai
- impotencija
- uždegimai

Reti (gali pasireikšti 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);
- širdies darbo sustojimas
- plaučių fibrozė (plaučių audinio surandėjimas)
- žarnyno perforacija (skylė žarnoje)
- hepatitas
- hepatito B reaktyvacija
- autoimuninis hepatitas (savo organizmo imuninės sistemos sukeltas kepenų uždegimas);
- odos vaskulitas (odos kraujagyslių uždegimas)
- *Stevens-Johnson* sindromas (ankstyvieji simptomai yra: negalavimas, karščiavimas, galvos skausmas ir bėrimas)
- veido edema (veido patinimas), susijęs su alergine reakcija
- daugiaformė eritema (uždegiminis odos bėrimas)
- į vilkligę panašus sindromas
- angioneurozinė edema (lokalus odos patinimas)
- lichenoidinė odos reakcija (rausvai violetinis, niežtintis odos bėrimas)

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

- hepatospleninė T-ląstelių limfoma (retas kraujų vėžys, dažniausiai mirtina liga)
- Merkelio ląstelių karcinoma (odos vėžio rūšis)
- Kapoši sarkoma – retos rūšies vėžys, kuriuo susergama užsikrėtus žmogaus pūslelinės (*herpes*) – 8 virusu. Kapoši sarkoma dažniausiai pasireiškia kaip rausvi odos pažeidimai
- kepenų nepakankamumas
- būklės, vadinamos dermatomiozitu, pablogėjimas (pasireiškia odos bėrimu su kartu pasireiškiančiu raumenų silpnumu)
- padidėjęs kūno svoris (daugumos pacientų svorio padidėjimas buvo mažas).

Kai kurie šalutiniai poveikiai, stebėti vartojant Humira, gali būti besimptomiai ir gali būti nustatyti tik atlikus kraujo tyrimus. Įskaitant šiuos:

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- mažas baltųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje
- mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje
- lipidų kiekio kraujyje padidėjimas
- padidėjęs kepenų fermentų kiekis

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- didelis baltųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje
- mažas trombocitų kiekis kraujyje
- padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje
- nenormalus natrio kiekis kraujyje
- mažas kalcio kiekis kraujyje
- mažas fosfatų kiekis kraujyje
- didelis gliukozės kiekis kraujyje
- didelis laktatdehidrogenazės kiekis kraujyje
- autoantikūnai randami kraujyje
- mažas kalio kiekis kraujyje

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- padidėjęs bilirubino kiekis (kepenų tyrimas iš kraujo)

Reti (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1000 žmonių)

- mažas baltųjų, raudonųjų kraujo kūnelių ir trombocitų kiekis kraujyje

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Humira

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės / lizdinės plokštelės / dėžutės po „EXP“ („Tinka iki“) nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

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 Humira užpildytas švirkštas gali būti laikomas kambario temperatūroje (iki 25° C) daugiausia 14 dienų – užtikrinkite, kad jis būtų apsaugotas nuo šviesos. Kai išimtas iš šaldytuvo švirkštas laikomas kambario temperatūroje, jis **privalo būti sunaudotas per 14 dienų arba turi būti išmestas**, net ir tuo atveju, jei jis vėl buvo įdėtas į šaldytuvą.

Jūs turite užsirašyti datą, kada švirkštas pirmą kartą buvo išimtas iš šaldytuvo, bei datą, kada švirkštas turi būti išmestas.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite gydytojo arba vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Humira sudėtis

Veiklioji medžiaga yra adalimumabas.

Pagalbinės medžiagos yra manitolis, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

Humira užpildyto švirkšto išvaizda ir jo pakuotės turinys

Humira 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte tiekiamas kaip sterilus 40 mg adalimumabo tirpalas, ištirpintas 0,4 ml tirpalo.

Humira užpildytas švirkštas yra stiklinis švirkštas, kuriame yra adalimumabo tirpalas. Kiekvienoje pakuotėje yra 1, 2, 4 arba 6 užpildyti švirkštai bei, atitinkamai, 1, 2, 4 ar 6 alkoholiu suvilgyti tamponai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Humira gali būti tiekiamas flakone, užpildytame švirkšte ir (arba) užpildytame švirkštiklyje.

Registruotojas

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

Gamintojas

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България
АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A/S
Tlf.: +45 72 30-20-28

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.

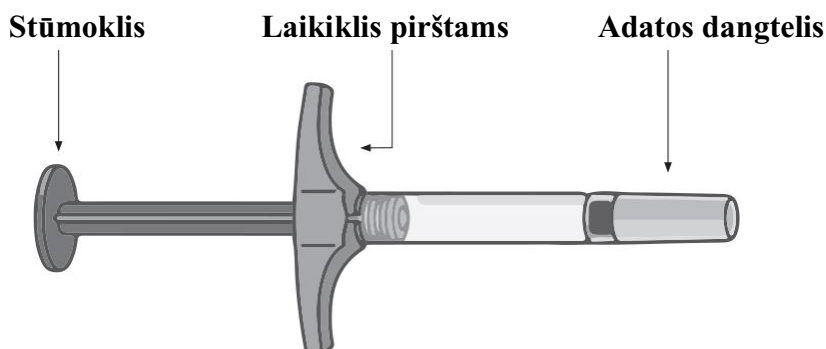
Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

Norėdami pasiklausti lapelio teksto ar gauti lapelio kopiją <Brailio raštu>, <dideliu šriftu> ar <įgarsintą>, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

7. Humira injekcija

- Toliau paaiškinta, kaip savarankiškai susileisti Humira po oda, naudojant užpildytą švirkštą. Pirmiausiai atidžiai perskaitykite nurodymus ir nuosekliai jų laikykitės.
- Gydytojas, slaugytojas ar vaistininkas išmokys, kaip pačiam susileisti vaisto.
- Nemėginkite susileisti vaisto patys, kol nesate tikri, kad supratote, kaip paruošti ir suleisti vaistą.
- Tik gerai išmokę, vaistą galite leisti patys arba jį gali suleisti kitas asmuo, pvz., šeimos narys arba draugas.
- Vieną užpildytą švirkštą naudokite tik vienai injekcijai.

Humira užpildytas švirkštas



Nenaudokite užpildyto švirkšto ir susisiekite su savo gydytoju ar vaistininku, jeigu

- skystis drumstas, pakeitęs spalvą ar jame yra darinių ar dalelių
- tinkamumo laikas (EXP) jau pasibaigęs
- skystis buvo užšaldytas ar paliktas tiesioginių saulės spindulių apšviestoje vietoje
- užpildytas švirkštas buvo numestas ar suspaustas

Nenuimkite adatos dangtelio iki injekcijos. Humira laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

1 ŽINGSNIS

Išimkite Humira iš šaldytuvo.

Palikite Humira kambario temperatūroje **15 – 30 minučių** iki injekcijos.

- **Nenuimkite** adatos dangtelio, kol Humira sušils iki kambario temperatūros
- **Nešildykite** Humira jokiais kitais būdais. Pavyzdžiui, **nešildykite** mikrobangų krosnelėje ar karštame vandenyje

2 ŽINGSNIS



Patikrinkite tinkamumo laiką (EXP). **Nenaudokite** užpildyto švirkšto, jei tinkamumo laikas (EXP) pasibaigęs.

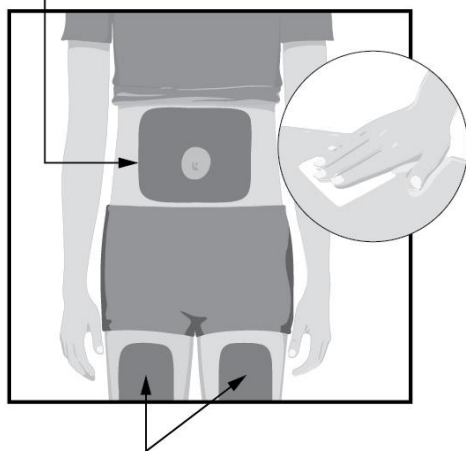
Ant švaraus lygaus paviršiaus pasidėkite

- 1 vienkartinį užpildytą švirkštą ir
- 1 alkoholiu suvilgytą tamponą

Nusiplaukite ir nusausinkite rankas.

3 ŽINGSNIS

Vietos injekcijai



Pasirinkite vietą injekcijai:

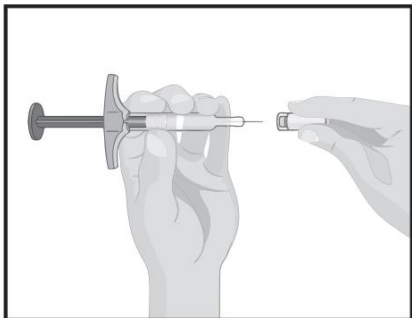
- Priekinėje šlaunies dalyje ar
- Ant pilvo, bent 5 cm atstumu nuo bambos
- Bent 3 cm atstumu nuo paskutinės injekcijos vietos

Alkoholiu suvilgytu tamponu sukamaisiais judesiais nuvalykite injekcijos vietą.

- **Nešvirkškite** per drabužius
- **Nešvirkškite** į skausmingą, pamėlusią, raudoną, sukiėtėjusią, surandėjusią, su strijomis odą ar vietas, kur yra psoriazinių plokštelių

Vietos injekcijai

4 ŽINGSNIS



Vienoje rankoje laikykite užpildytą švirkštą.

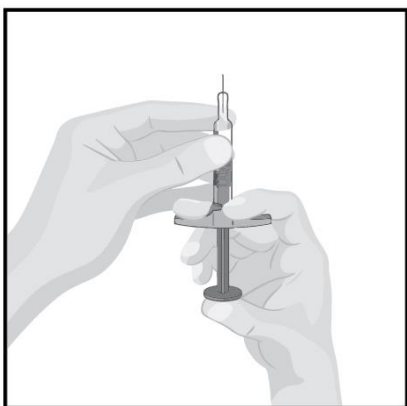
Patikrinkite užpildytame švirkšte esantį skystį.

- Įsitikinkite, kad skystis skaidrus ir bespalvis
- Užpildyto švirkšto **nenaudokite**, jei skystis drumstas ar jame yra dalelių
- Užpildyto švirkšto **nenaudokite**, jei jis buvo nukritęs ar suspaustas

Kita ranka atsargiai nuimkite adatos dangtelį, traukdami jį tiesiai. Adatos dangtelį išmeskite. Atgal dangtelio nedėkite.

- **Nelieskite** adatos pirštais ir nepalieskite nieko su adata

5 ŽINGSNIS



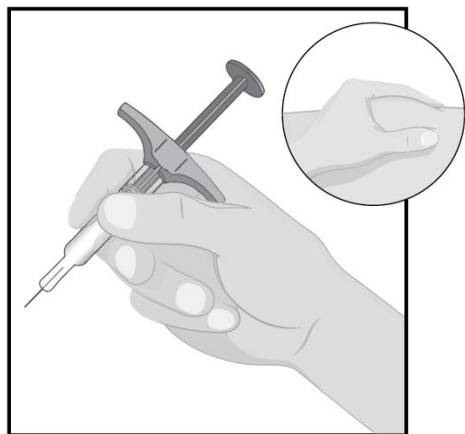
Laikykite užpildytą švirkštą adata į viršų.

- Viena ranka laikykite užpildytą švirkštą akių lygyje, kad matytumėte orą, esantį užpildytame švirkšte

Lėtai spauskite stūmoklį, kad pro adatą išeitų oras.

- Normalu ant adatos galiuko pamatyti lašą skysčio

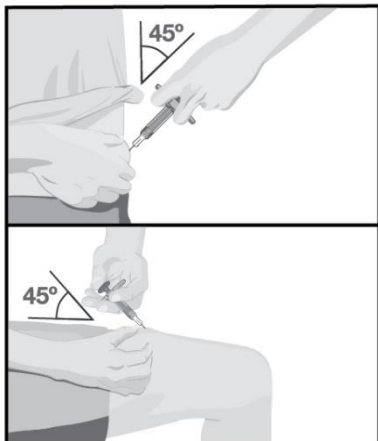
6 ŽINGSNIS



Užpildyto švirkšto cilindrą laikykite viena ranka, tarp nykščio ir rodomojo piršto, kaip laikytumėte pieštuką.

Kita ranka suimkite odą injekcijos vietoje, kad susidarytų kauburys, ir tvirtai laikykite.

7 ŽINGSNIS

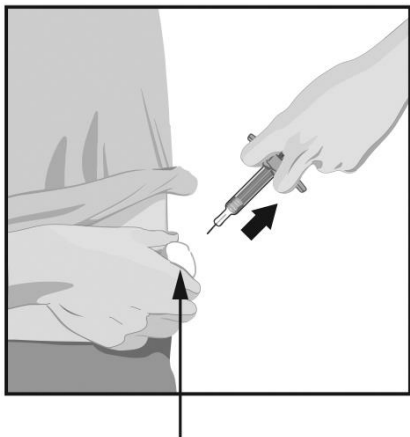


Vienu greitu trumpu judesiu įdurkite visą adatą į odą maždaug 45 laipsnių kampų.

- Kai įdūrėte adatą, paleiskite laikomą odą

Lėtai spauskite stūmoklį, kol bus sušvirkštas visas skystis ir užpildytas švirkštas bus tuščias.

8 ŽINGSNIS



Kai injekcija baigta, lėtai ištraukite adatą iš odos, užpildytą švirkštą laikydami tokiu pat kampų.

Atlikus injekciją ant injekcijos vietos odos uždėkite gumulėlį vatos ar tvarščio.

- **Netrinkite**
Normalu, kad injekcijos vieta šiek tiek pakraujuoja

Vatos gumulėlis

9 ŽINGSNIS

Panaudotą užpildytą švirkštą išmeskite į specialią atliekų talpyklę, kaip nurodė gydytojas, slaugytojas ar vaistininkas. **Niekada** nemėginkite adatos dangtelio uždėti atgal.

- **Negalima** užpildyto švirkšto mesti į perdirbamas atliekas ar buitines šiukšles
- Užpildytus švirkštus **visada** laikykite specialioje atliekų talpyklėje, vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

Adatos dangtelį, alkoholiu suvilgytą tamponą, vatos gumulėlį ar tvarstį, lizdinę plokštelę ir pakuotę galima išmesti su buitinėmis šiukšlėmis.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Humira 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje adalimumabas (*adalimumabum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti šį vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Gydytojas Jums įteiks **Paciento Priminimo Kortelę**, kurioje yra svarbios informacijos apie saugumo priemones. Apie tai reikia žinoti prieš pradėdant gydytis Humira ir gydantis šiuo vaistu. Šią **Paciento Priminimo Kortelę** turėkite su savimi.
- Jeigu kiltų klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Humira ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Humira
3. Kaip vartoti Humira
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Humira
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Humira injekcija

1. Kas yra Humira ir kam jis vartojamas

Humira sudėtyje yra veikliosios medžiagos adalimumabo.

Humira vartojamas gydant

- Reumatoidinį artritą
- Jaunatvinį idiopatinį poliartritą
- Su entezitu susijusį artritą
- Ankilozuojantį spondilitą
- Ašinį spondiloartritą be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių
- Psoriazinį artritą
- Plokštelinę psoriazę
- Supūliavusį hidradenitą
- Krono ligą
- Opinį kolitą
- Neinfekcinį uveitą

Humira veiklioji medžiaga yra adalimumabas, žmogaus monokloninis antikūnas. Monokloniniai antikūnai – tai baltymai, kurie rišasi su specifinėmis medžiagomis.

Adalimumabo taikiny – baltymas, vadinamas naviko nekrozės faktoriumi (TNF α), kuris yra imuninės (apsaugos) sistemos dalis ir jo padaugėja, kai sergama aukščiau išvardytomis uždegiminėmis ligomis. Prisijungdamas prie TNF α Humira mažina uždegiminį šių ligų procesą.

Reumatoidinis artritas

Reumatoidinis artritas – tai uždegiminė sąnarių liga.

Humira vartojamas suaugusiųjų vidutinio sunkumo ir sunkiam reumatoidiniam artritui gydyti.

Pirmiausiai Jums gali paskirti kitą ligą modifikuojantį vaistą, pvz., metotreksatą. Jeigu šių vaistų poveikis yra nepakankamas, Jums paskirs Humira.

Humira taip pat gali būti vartojamas gydant sunkios formos, aktyvų ir progresuojantį reumatoidinį artritą, kuris iki tol nebuvo gydomas metotreksatu.

Humira gali sulėtinti ligos sukeltą sąnarių pakenkimą ir padėti jiems laisviau judėti.

Jūsų gydytojas nuspręs, ar Humira reikia vartoti su metotreksatu, ar vieną.

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas yra uždegiminė sąnarių liga.

Humira vartojamas pacientų nuo 2 metų jaunatviniam idiopatiniam poliartritui gydyti. Jums galėjo būti skiriama kitų ligos eigą keičiančių vaistų, tokių kaip metotreksatas. Jei nebuvo tinkamo atsako į šiuos vaistus, Jums bus paskirtas Humira.

Jūsų gydytojas nuspręs, ar Humira 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.

Humira vartojamas su entezitu susijusiam artritui gydyti pacientams nuo 6 metų amžiaus. Jums galėjo būti skiriama kitų ligos eigą keičiančių vaistų, tokių kaip metotreksatas. Jei nebuvo tinkamo atsako į šiuos vaistus, Jums bus paskirtas Humira.

Ankilozuojantis spondilitas ir ašinis spondiloartritas be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių

Ankilozuojantis spondilitas ir ašinis spondiloartritas be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių – tai stuburo uždegiminė liga.

Humira vartojamas sunkiam suaugusiųjų ankilozuojančiam spondilitui ir ašiniam spondiloartritui be radiologinių ankilozuojančio spondilito požymių gydyti. Jums pirmiausia paskirs kitų vaistų. Jeigu gydant šiais vaistais nebus gautas pakankamas atsakas, Jums paskirs Humira.

Psoriazinis artritas

Psoriazinis artritas yra uždegiminė sąnarių liga, paprastai susijus su psoriaze.

Humira vartojamas suaugusiųjų psoriazinio artrito gydymui. Humira gali sulėtinti ligos sukeltą sąnarių pažeidimą ir padėti jiems laisviau judėti. Jums pirmiausia paskirs kitų vaistų. Jeigu gydant šiais vaistais nebus gautas pakankamas atsakas, Jums paskirs Humira.

Plokštelinė psoriazė

Plokštelinė psoriazė yra odos liga, kurios metu ant odos atsiranda raudoni sluoksniuoti su plutele ir padengti sidabriniais žvynais plotai. Plokštelinė psoriazė gali paveikti ir nagus, dėl to jie ima trupėti, sustorėja ir atstoja nuo nago guolio, o tai gali būti skausminga.

Humira vartojamas gydyti

- suaugusiųjų vidutinio sunkumo ir sunkią lėtinę plokštelinę psoriazę
- sunkią lėtinę plokštelinę psoriazę vaikams ir paaugliams nuo 4 iki 17 metų amžiaus, kuriems vietinis gydymas ir fototerapija buvo neveiksmingi ar kuriems šie gydymo metodai netinka.

Supūliavęs hidradenitas

Supūliavęs hidradenitas (*Hidradenitis suppurativa*) yra lėtinė ir dažnai skausminga uždegiminė odos liga. Jos simptomai apima skausmingus mazgelius (gumbus) ir abscesus (votis), iš kurių gali išsiskirti pūliai. Dažniausiai paveikiamos tam tikros odos vietos, pvz., oda po krūtimis, pažastys, vidinė šlaunų pusė, kirkšnys ir sėdmenys. Pažeistose vietose gali likti randų.

- Humira vartojamas suaugusiųjų pacientų vidutinio sunkumo ir sunkiam supūliavusiam hidradenitui gydyti bei
- 12–17 metų amžiaus paauglių vidutinio sunkumo ir sunkiam supūliavusiam hidradenitui gydyti.

Humira gali sumažinti esančių mazgelių ir dėl ligos atsiradusių abscesų skaičių, o taip pat dažnai su liga susijusį skausmą. Jums pirmiausia paskirs kitų vaistų. Jeigu gydant šiais vaistais nebus gautas pakankamas atsakas, Jums paskirs Humira.

Krono liga

Krono liga yra uždegiminė virškinimo trakto liga.

Humira vartojamas gydyti

- vidutinio sunkumo ir sunkią Krono ligą suaugusiems pacientams ir
- vidutinio sunkumo ir sunkią Krono ligą vaikams ir paaugliams nuo 6 iki 17 metų amžiaus.

Pirmiausia Jus gydys kitais vaistais. Jei tie vaistai nesukels pakankamo atsako, Jums paskirs Humira.

Opinis kolitas

Opinis kolitas yra uždegiminė storosios žarnos liga.

Humira vartojamas gydyti

- vidutinio sunkumo ir sunkiam suaugusiųjų opiniam kolitui ir
- vaikams ir paaugliams nuo 6 iki 17 metų, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkiu opiniu kolitu.

Jums pirmiausia bus skiriami kiti vaistai. Jeigu nebus pakankamo atsako į paskirtus vaistus, Jums bus skiriamas Humira.

Neinfekcinis uveitas

Neinfekcinis uveitas yra uždegiminė liga, paveikianti tam tikrą akies dalį.

Humira skiriamas

- suaugusiems pacientams, sergantiems neinfekciniu uveitu su uždegimu, paveikiančiu užpakalinę akies dalį, gydyti.
- vyresniems kaip 2 metų vaikams, sergantiems lėtiniu neinfekciniu uveitu su uždegimu, paveikiančiu priekinę akies dalį, gydyti.

Šis uždegimas gali sukelti regėjimo pablogėjimą ir / ar drumsčių (juodų taškelį ar plonų judančių regėjimo lauke linijų) atsiradimą. Humira veikia mažindamas šį uždegimą. Jums pirmiausia bus skiriami kiti vaistai. Jeigu nebus pakankamo atsako į paskirtus vaistus, Jums bus skiriamas Humira.

2. Kas žinotina prieš vartojant Humira

Humira vartoti negalima:

- Jeigu yra alergija adalimumabui ar bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- Jeigu Jums yra aktyvi tuberkuliozė ar kita sunki infekcija (žr. „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“). Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu yra infekcijos simptomų, pvz., karščiavimas, žaizdos, nuovargis, dantų problemos.
- Jeigu yra vidutinio sunkumo ar sunkus širdies nepakankamumas. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu Jums buvo arba yra sunki širdies liga (žr. „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Humira.

Alerginės reakcijos

- Jeigu pasireikštų alerginių reakcijų, kurių simptomai yra, pvz., spaudimas krūtinėje, švokštimas, svaigimas, tinimas ar bėrimas – daugiau Humira nešvirkškite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes retais atvejais šios reakcijos gali būti pavojingos gyvybei.

Infekcijos

- Jeigu Jums yra infekcija, taip pat ilgalaikė infekcija ar infekcija kurioje nors vienoje kūno vietoje (pvz., kojos opa) – prieš pradėdami vartoti Humira, pasitarkite su gydytoju. Jeigu kuo nors abejojate, kreipkitės į gydytoją.
- Vartodami Humira, galite daug greičiau įgyti infekciją. Ši rizika gali padidėti, jeigu sergate plaučių ligomis. Tai gali būti sunkios infekcijos, tokios kaip:
 - tuberkuliozė
 - virusinės, grybelinės, parazitinės ir bakterinės kilmės infekcijos
 - sunki infekcija kraujyje (sepsis)

Retais atvejais šios infekcijos gali būti pavojingos gyvybei. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu atsirado karščiavimas, žaizdos, nuovargis ar dantų problemos. Jūsų gydytojas gali liepti laikinai nutraukti Humira vartojimą.

- Pasakykite gydytojui, jei gyvenate ar keliaujate į regionus, kur grybelinės infekcijos (pavyzdžiui, histoplazmozė, kokcidioidomikozė ar blastomikozė) yra labai dažnos.
- Pasakykite gydytojui, jeigu Jums yra pasikartojanti infekcija ar kitos būklės, didinančios infekcijų riziką.
- Jeigu esate vyresnis kaip 65 metų amžiaus, vartodamas Humira, galite būti imlesnis infekcijoms. Kol esate gydomas Humira, Jūs ir Jūsų gydytojas turėtumėte kreipti ypatingą dėmesį į infekcijos požymius. Jeigu Jums atsirado infekcijų požymių, tokių kaip karščiavimas, žaizdos, nuovargio jausmas ar dantų problemos, svarbu apie tai pasakyti gydytojui.

Tuberkuliozė

- Labai svarbu pasakyti gydytojui, jeigu kada nors esate sirgęs tuberkulioze ar artimai bendravote su sergančiuoju tuberkulioze. Jei sergate aktyvia tuberkulioze, Humira nevartokite.

- Kadangi yra gauta pranešimų apie tuberkuliozės atvejus pacientams, kurie gydėsi Humira, todėl gydytojas, prieš paskirdamas Humira, Jus patikrins, ar nėra tuberkuliozės požymių ir simptomų. Tai apims išsamų medicininį įvertinimą, taip pat ir Jūsų medicininę anamnezę, įskaitant atitinkamų patikros tyrimų (pvz., rentgenologinio krūtinės ląstos ištyrimo ir tuberkulino testo) paskyrimą. Apie šių tyrimų atlikimą ir rezultatus reikia pažymėti **Paciento Priminimo Kortelėje**.
- Gydomo metu gali atsirasti tuberkuliozė, net jei Jūs buvote gydomi dėl tuberkuliozės prevencijos.
- Jeigu gydantis ar po gydymo atsiranda tuberkuliozės simptomų (pavyzdžiui, nepracinantis kosulys, mažėjantis kūno svoris, energijos stygius, nedidelis karščiavimas) ar kitos infekcijos požymių, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Hepatitis B

- Pasakykite gydytojui, jei esate hepatito B viruso (HBV) nešiotojas, jei sergate aktyvia HBV forma ar jeigu manote, kad galėjote užsikrėsti HBV.
 - Gydytojas patikrins Jus dėl HBV. Žmonėms, kurie yra HBV nešiotojai, Humira vartojimas gali iššaukti HBV pakartotinį suaktyvėjimą.
 - Kai kuriais retai pasitaikančiais atvejais, ypač tuomet, kai vartojate kitus vaistus, slopinančius imuninę sistemą, HBV pakartotinis suaktyvėjimas gali būti pavojingas gyvybei.

Operacijos ar dantų gydymas

- Jeigu planuojate operuotis ar gydytis dantis, prašome įspėti Jūsų gydytoją, kad Jūs vartojate Humira. Gydytojas gali rekomenduoti laikinai nutraukti Humira vartojimą

Demielinizuojančios ligos

- Jeigu sergate ar Jums išsivysto demielinizuojanti liga (liga, pažeidžianti nervus izoliuojantį sluoksnį, pavyzdžiui, išsėtinė sklerozė), gydytojas nuspręs, ar Jums skirti Humira ir ar tęsti gydymą Humira. Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei Jums pasireiškia tokie simptomai, kaip regėjimo pokyčiai, rankų ar kojų silpnumas, ar sustingimas, ar dilgčiojimas bet kurioje kūno vietoje.

Skiepijimas

- Vartojant Humira, negalima skiepytis tam tikromis vakcinomis, kurios gali sukelti infekcijas.
 - Prieš skiepydamiesi bet kuria vakcina, pasitarkite su gydytoju.
 - Jei yra galimybė, vaikus rekomenduojama paskiepyti visais jiems pagal amžių priklausančiais skiepais pagal galiojančią skiepų kalendorių, prieš pradėdant gydytis Humira.
 - Jei Jūs vartojote Humira nėštumo metu, Jūsų kūdikiui bus didesnis infekcijos pavojus maždaug penkis mėnesius nuo paskutinės Humira dozės, kurią gavote nėštumo metu. Svarbu, kad pasakytumėte savo kūdikio gydytojams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad Jūs vartojote Humira nėštumo metu, kad jie galėtų nuspręsti, kada skiepyti Jūsų kūdikį.

Širdies nepakankamumas

- Jeigu Jums yra nesunkus širdies nepakankamumas ir Jūs gydotės Humira, gydytojas atidžiai Jus stebės dėl širdies nepakankamumo. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu sirgote ar sergate sunkia širdies liga. Jeigu Jums naujai išsivystė ar paūmėjo esamas širdies nepakankamumas (pvz., prasidėjo dusulys ar patino pėdos), nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Jūsų gydytojas nuspręs, ar Jums galima vartoti Humira.

Karščiavimas, kraujosruvos, kraujavimas ir išblyškimas

- Kai kuriems pacientams organizme gaminasi nepakankamai kraujo ląstelių, kurios padeda kovoti su infekcijomis arba padeda stabdyti kraujavimą. Gali būti, kad gydytojas nutars nutraukti gydymą. Jei Jums atsirado karščiavimas, kuris nepraeina, mėlynių ar jei labai lengvai prasideda kraujavimas, ar jeigu atrodote labai išblyškęs, nedelsiant susisiekitė su gydytoju.

Vėžys

- Labai retais atvejais yra buvę tam tikrų vėžio rūšių vaikams ir suaugusiems pacientams, vartojantiems Humira ar kitus TNF blokuojančius vaistus.
 - Žmonėms, sergantiems sunkesne reumatoidinio artrito forma ilgesnį laiką, gali būti didesnė už vidutinę riziką susirgti limfoma (vėžys, pažeidžiantis limfinę sistemą) ir leukemija (vėžys, pažeidžiantis kraują ir kaulų čiulpus).
 - Jei Jūs gydomas Humira, gali padidėti rizika susirgti limfoma, leukemija ar kitu vėžiu. Retais atvejais, Humira vartojantiems pacientams pasireiškė neįprastas ir sunkus limfomos tipas. Kai kurie iš šių pacientų tuo metu buvo gydomi azatioprinu ar 6-merkaptopurinu.
 - Pasakykite savo gydytojui, jei kartu su Humira vartojate azatiopriną ar 6-merkaptopuriną.
 - Buvo stebimi nemelanominio odos vėžio atvejai pacientams, vartojusiems Humira.
 - Jei gydymo metu arba po gydymo atsirastų naujų odos pažeidimų arba jei esami pažeidimai pasikeistų, pasakykite gydytojui.
- Kitokie nelimfominiai vėžiniai susirgimai pasitaikė pacientams, kurie sirgo tam tikra plaučių liga, vadinama lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), ir buvo gydomi kitu TNF blokuojančiu vaistu. Jei sergate LOPL arba jei daug rūkote, turėtumėte paklausti gydytojo, ar gydymas TNF blokuojančiais vaistais Jums tinka.

Autoimuninė liga

- Retais atvejais gydymas Humira gali sukelti į vilkligę panašų sindromą. Susisiekitė su savo gydytoju, jei pasireikštų nepraeinantis nepaaiškinamas bėrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas ar nuovargis.

Vaikams ir paaugliams

- Vakcinacija: prieš pradėdant vartoti Humira vaikai, jeigu tai yra įmanoma, turi būti paskiepyti visomis reikiamomis vakcinomis.

Kiti vaistai ir Humira

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Dėl padidėjusios sunkios infekcijos rizikos Humira negalima vartoti su vaistais, kuriuose yra šių veikliųjų medžiagų:

- anakinros
- abatacepto.

Humira galima vartoti kartu su:

- metotreksatu
- tam tikrais ligą modifikuojančiais antireumatiniais vaistais (pavyzdžiui, sulfasalazinu, hidroksichlorokvinu, leflunomidu ir injekciniais aukso preparatais)
- steroidiniais vaistais ar skausmą malšinančiais vaistais, įskaitant nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU).

Jei kiltų klausimų, kreipkitės į gydytoją.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- Vartodama Humira 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 Humira vartoti galima, tik jei yra būtina.
- Remiantis nėščių moterų tyrimu, lyginant nėštumo metu vartojusias Humira moteris ir tas, kurios sirgo tokia pat liga ir Humira nevartojo, didesnės apsigimimų rizikos nepastebėta.
- Humira galima vartoti žindymo laikotarpiu.
- Jeigu Jūs vartojote Humira 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 Humira. Daugiau informacijos apie vakcinas žr. skyriuje „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Humira gali nežymiai paveikti gebėjimą vairuoti, važiuoti dviračiu ar valdyti mechanizmus. Jausmas, kad sukasi kambarys, ir regos sutrikimai gali atsirasti pavartojus Humira.

Humira sudėtyje yra polisorbato

Kiekvienoje šio vaisto 40 mg dozėje yra 0,4 mg polisorbato 80. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti Humira

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojamos Humira dozės kiekvienai patvirtintai indikacijai pateiktos toliau lentelėje. Jei Jums reikia kitokios dozės, gydytojas gali skirti kitokio stiprumo Humira.

Reumatoidinis artritas, psoriazinis artritas, ankilozuojantis spondilitas ar ašinis spondiloartritas be radiografinių ankilozuojančio spondilito požymių		
Amžius ar kūno masė	Kiek ir kaip dažnai vartoti?	Pastabos
Suaugusieji	40 mg kas antrą savaitę	Esant reumatoidiniam artritui ir vartojant Humira toliau tęsiamas gydymas metotreksatu. Jei Jūsų gydytojas nuspręs, kad metotreksatas netinka, Humira gali būti vartojamas vienas. Jei sergate reumatoidiniu artritu ir gydymo Humira metu nevartojate metotreksato, Jūsų gydytojas gali nuspręsti, kad turite vartoti po 40 mg Humira kiekvieną savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas		
Amžius ar kūno masė	Kiek ir kaip dažnai vartoti?	Pastabos
Vaikai nuo 2 metų amžiaus, paaugliai ir suaugusieji, sveriantys 30 kg ir daugiau	40 mg kas antrą savaitę	Nėra
Vaikai nuo 2 metų amžiaus ir paaugliai, sveriantys 10 kg ir mažiau nei 30 kg	20 mg kas antrą savaitę	Nėra

Su entezitu susijęs artritas		
Amžius ar kūno masė	Kiek ir kaip dažnai vartoti?	Pastabos
Vyresni kaip 6 metų amžiaus vaikai, paaugliai ir suaugusieji, sveriantys 30 kg ir daugiau	40 mg kas antrą savaitę.	Nėra
Vaikai ir paaugliai nuo 6 metų amžiaus, sveriantys 15 kg ir mažiau nei 30 kg	20 mg kas antrą savaitę	Nėra

Plokštelinė psoriazė		
Amžius ar kūno masė	Kiek ir kaip dažnai vartoti?	Pastabos
Suaugusieji	Pradinė dozė yra 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą), vėliau skiriant po 40 mg kas antrą savaitę, pradedant praėjus savaitei laiko nuo pradinės dozės.	Jeigu Jūsų atsakas į gydymą nepakankamas, gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg per savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.
4–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys 30 kg arba daugiau	Pradinė dozė yra 40 mg, vėliau skiriant po 40 mg kas antrą savaitę, pradedant praėjus savaitei laiko nuo pradinės dozės. Po to įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.	Nėra
4–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys 15 kg, bet mažiau 30 kg	Pradinė dozė yra 20 mg, vėliau skiriant 20 mg, pradedant praėjus savaitei laiko nuo pradinės dozės. Po to įprastinė dozė yra 20 mg kas antrą savaitę.	Nėra

Supūliavęs hidradenitas		
Amžius ar kūno masė	Kiek ir kaip dažnai vartoti?	Pastabos
Suaugusieji	Pradinė dozė yra 160 mg (vartojama kaip keturios 40 mg injekcijos per parą arba kaip dvi 40 mg injekcijos per parą dvi paras iš eilės) po dviejų savaitių skiriant 80 mg dozę (vartojama kaip dvi 40 mg injekcijos per parą). Po kitų dviejų savaitių gydymas tęsiamas vartojant po 40 mg dozę kas savaitę arba 80 mg	Rekomenduojama kasdien ant pažeistų vietų vartoti antiseptinį pavilgą.

	kas antrą savaitę, kaip paskirta gydytojo.	
12–17 metų amžiaus paaugliai, sveriantys 30 kg ir daugiau	Pradinė 80 mg dozė (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą), po to po 40 mg kas antrą savaitę pradedant praėjus vienai savaitei.	Jeigu Jūsų atsakas į gydymą Humira 40 mg kas antrą savaitę nepakankamas, gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kiekvieną savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę. Rekomenduojama kasdien ant pažeistų vietų vartoti antiseptinį pavilgą.

Krono liga		
Amžius ar kūno masė	Kiek ir kaip dažnai vartoti?	Pastabos
Vyresni kaip 6 metų vaikai, paaugliai ir suaugusieji, sveriantys daugiau kaip 40 kg	Pradinė dozė yra 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą), po dviejų savaitių skiriant 40 mg. Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, Jūsų gydytojas gali paskirti pradinę dozę 160 mg (keturios 40 mg injekcijos per parą, arba dvi 40 mg injekcijos per parą dvi paras iš eilės), po dviejų savaitių skiriant 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per parą). Vėliau įprastinė dozė yra po 40 mg kas antrą savaitę.	Jūsų gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.
6–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys mažiau kaip 40 kg	Pradinė dozė yra 40 mg, po dviejų savaitių skiriant 20 mg. Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, Jūsų gydytojas gali paskirti pradinę dozę 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per parą), po dviejų savaitių skiriant 40 mg. Vėliau įprastinė dozė yra po 20 mg kas antrą savaitę.	Jūsų gydytojas gali padidinti dozės skyrimo dažnį iki 20 mg kas savaitę.

Opinis kolitas		
Amžius ar kūno masė	Kiek ir kaip dažnai vartoti?	Pastabos
Suaugusieji	Pradinė dozė yra 160 mg (keturios 40 mg injekcijos per vieną parą arba dvi 40 mg injekcijos per parą dvi paras iš eilės), vėliau skiriant 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per parą) po dviejų savaitių. Vėliau įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.	Jūsų gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Vaikai ir paaugliai nuo 6 metų, sveriantys mažiau kaip 40 kg	Pradinė dozė yra 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą), po dviejų savaitių skiriama 40 mg (viena 40 mg injekcija). Vėliau įprasta dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.	Turite vartoti Humira savo įprastą dozę, netgi kai sueina 18 metų.
Vaikai ir paaugliai nuo 6 metų, sveriantys 40 kg arba daugiau	Pradinė dozė yra 160 mg (keturios 40 mg injekcijos per vieną parą arba dvi 40 mg injekcijos per parą dvi paras iš eilės), po dviejų savaitių skiriama 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą). Vėliau įprasta dozė yra 80 mg kas antrą savaitę.	Turite vartoti Humira savo įprastą dozę, netgi kai sueina 18 metų.

Neinfekcinis uveitas		
Amžius ar kūno masė	Kiek ir kaip dažnai vartoti?	Pastabos
Suaugusieji	Pradinė dozė yra 80 mg (dvi 40 mg injekcijos per vieną parą), vėliau skiriant 40 mg kas antrą savaitę, pradedant praėjus vienai savaitei po pradinės dozės.	Vartojant Humira galima toliau tęsti kortikosteroidų ar kitų imuninę sistemą veikiančių vaistų vartojimą. Humira taip pat galima vartoti vieną.
Vyresni kaip 2 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys mažiau kaip 30 kg	20 mg kas antrą savaitę	Jūsų gydytojas gali skirti 40 mg pradinę dozę, kuri gali būti vartojama likus savaitei iki įprastinės 20 mg dozės kas antrą savaitę vartojimo pradžios. Humira rekomenduojamas vartoti kartu su metotreksatu.
Vyresni kaip 2 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys bent 30 kg	40 mg kas antrą savaitę	Jūsų gydytojas gali skirti 80 mg pradinę dozę, kuri gali būti vartojama likus savaitei iki įprastinės 40 mg dozės kas antrą savaitę vartojimo pradžios. Humira rekomenduojamas vartoti kartu su metotreksatu.

Vartojimo metodas ir būdas

Humira vartojamas leidžiant po oda (poodinė injekcija).

Išsamūs nurodymai, kaip susileisti Humira, pateikiami 7 skyriuje „Humira injekcija“

Ką daryti pavartojus per didelę Humira dozę?

Jei atsitiktinai Humira susileidote dažniau negu Jums nurodė gydytojas ar vaistininkas, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar vaistininką ir pasakykite, kad pavartojote per daug vaisto. Visada su savimi pasiimkite vaisto išorinę dėžutę, net jei ji tuščia.

Pamiršus pavartoti Humira

Jei pamiršote susileisti vaistą, kitą Humira dozę švirkškite iš karto prisiminę. Kitą dozę susileiskite tą dieną, kuri nustatyta pagal pradinį dozavimo režimą, neatsižvelgdami į tai, kad buvote pamiršę dozę.

Nustojus vartoti Humira

Jeigu nusprendėte nutraukti Humira vartojimą, aptarkite tai su savo gydytoju. Jei Humira nebevertosite, gali vėl pasireikšti Jūsų ligos simptomai.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems. Dauguma šių reiškinių yra nesunkūs ar vidutinio sunkumo. Tačiau kai kurie jų gali būti sunkūs ir juos reikia gydyti. Šalutinis poveikis gali atsirasti mažiausiai iki 4 mėnesių po paskutiniosios Humira injekcijos.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote kurį nors iš toliau išvardytų požymių

- sunkų bėrimą, dilgėlinę ar kitus alerginės reakcijos požymius
- patinusį veidą, plaštakas, pėdas
- pasunkėjusį kvėpavimą, rijimą
- dusulį, pasireiškiantį fizinio aktyvumo metu arba gulantis, arba tinstant pėdoms

Kuo greičiau pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote šių kurį nors iš toliau išvardytų požymių

- infekcijos požymių, pvz., karščiavimą, negalavimą, žaizdas, dantų problemas, deginimą šlapinantis
- silpnumo ar nuovargio pojūtį
- kosulį
- dilgčiojimą
- tirpimą
- dvejinimąsi akyse
- rankų ar kojų silpnumą
- gumbelį ar atvirą žaizdą, kuri neužgyja
- požymių ir simptomų, leidžiančių manyti apie kraujo ligas: užsitęsusį karščiavimą, mėlynių atsiradimą, kraujavimą, blyškumą

Tai gali būti žemiau išvardyti šalutinio poveikio, pastebėto vartojant Humira, požymiai.

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 uždegimą, pneumoniją)
- galvos skausmas
- pilvo skausmas
- pykinimas ir vėmimas
- bėrimas
- 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 ertmės infekcijos (įskaitant dantų infekcijas ir burnos opas)

- lytinių takų infekcijos
- šlapimo takų infekcijos
- grybelinės infekcijos
- sąnarių infekcijos
- gerybiniai tumorai
- odos vėžys
- alerginės reakcijos (įskaitant sezonines alergijas)
- dehidracija
- nuotaikos svyravimai (įskaitant depresiją)
- nerimas
- miego sutrikimas
- jautimų sutrikimai, tokie kaip dilgčiojimas, diegimas ar tirpimas
- migrena
- nervinių šaknelių užspaudimas (įskaitant nugaros apatinės dalies skausmą ir kojų skausmą)
- regėjimo sutrikimai
- akių uždegimas
- akių vokų uždegimas ir akių tinimas
- *vertigo* (galvos svaigimo ar sukimosi pojūtis)
- greito širdies plakimo jautimas
- aukštas kraujo spaudimas
- karščio pylimas
- hematomos (kraujo susikaupimas ne kraujagyslėje)
- kosulys
- astma
- dusulys
- kraujavimas iš virškinimo trakto
- dispepsija (nevirškinimas, pilvo pūtimas, rėmuo)
- gastroezofaginio refliukso liga
- sausumo sindromas (įskaitant akių ir burnos sausumą)
- niežulys
- niežtintis bėrimas
- kraujosruvos
- odos uždegimas (toks kaip egzema)
- kojų ir rankų nagų lūžinėjimas
- padidėjęs prakaitavimas
- plaukų slinkimas
- naujai atsiradusi psoriazė ar psoriazės paūmėjimas
- raumenų spazmai
- kraujas šlapime
- inkstų problemos
- krūtinės skausmas
- edema (patinimas)
- karščiavimas
- trombocitų kiekio sumažėjimas, dėl ko padidėja kraujavimo ir mėlynių rizika
- sutrikęs gijimas

Nedažni (gali pasireikšti 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 (storojo žarnyno uždegimas ir infekcija)

- vėžys
- vėžys, pažeidžiantis limfinę sistemą
- melanoma
- imuninės sistemos sutrikimai, kurie gali pažeisti plaučius, odą ir limfmazgius (dažniausiai pasireiškiantys kaip sarkoidozė)
- vaskulitas (kraujagyslių uždegimas)
- tremoras (drebulys)
- neuropatija (nervų sutrikimas)
- insultas
- klausos netekimas, zvimbimas ausyse
- nereguliaraus širdies plakimo, lyg „dingtų“ smūgis, jutimas
- širdies problemos, dėl kurių gali pasidaryti sunku kvėpuoti ar pradėti tinti kulkšnys
- miokardo infarktas
- didžiųjų kraujagyslių sienelių išsiplėtimas, venų uždegimas ir trombozė, kraujagyslių užsikimšimas
- plaučių ligos, dėl kurių gali būti sunku kvėpuoti (įskaitant uždegimą)
- plaučių embolija (plaučių arterijos užsikimšimas)
- skystis pleuroje (nenormalus skysčių kaupimasis pleuroje)
- kasos uždegimas, dėl kurio gali atsirasti stiprūs nugaros ir pilvo skausmai
- sunkumas ryjant
- veido edema (veido patinimas)
- tulžies pūslės uždegimas, tulžies akmenligė
- kepenų suriebėjimas
- naktinis prakaitavimas
- randai
- nenormalus raumenų irimas
- sisteminė raudonoji vilkligė (įskaitant odos, širdies, plaučių, sąnarių ir kitų organų sistemų uždegimą)
- miego sutrikimai
- impotencija
- uždegimai

Reti (gali pasireikšti 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)
- širdies darbo sustojimas
- plaučių fibrozė (plaučių audinio surandėjimas)
- žarnyno perforacija (skylė žarnoje)
- hepatitas
- hepatito B reaktyvacija
- autoimuninis hepatitas (savo organizmo imuninės sistemos sukeltas kepenų uždegimas)
- odos vaskulitas (odos kraujagyslių uždegimas)
- *Stevens-Johnson* sindromas (ankstyvieji simptomai yra: negalavimas, karščiavimas, galvos skausmas ir bėrimas)
- veido edema (veido patinimas), susijęs su alergine reakcija
- daugiaformė eritema (uždegiminis odos bėrimas)
- į vilkligę panašus sindromas
- angioneurozinė edema (lokalus odos patinimas)
- lichenoidinė odos reakcija (rausvai violetinis, niežtintis odos bėrimas)

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

- hepatospleninė T-ląstelių limfoma (retas kraujo vėžys, tačiau dažnai mirtina liga)
- Merkelio ląstelių karcinoma (odos vėžio rūšis)
- Kapoši sarkoma – retos rūšies vėžys, kuriuo susergama užsikrėtus žmogaus pūslelinės (*herpes*) – 8 virusu. Kapoši sarkoma dažniausiai pasireiškia kaip rausvi odos pažeidimai
- kepenų nepakankamumas
- būklės, vadinamos dermatomiozitu, pablogėjimas (pasireiškia odos bėrimu su kartu pasireiškiančiu raumenų silpnumu)
- padidėjęs kūno svoris (daugumos pacientų svorio padidėjimas buvo mažas).

Kai kurie šalutiniai poveikiai, stebėti vartojant Humira, gali būti besimptomiai ir gali būti nustatyti tik atlikus kraujo tyrimus. Žemiau išvardyti šie šalutiniai poveikiai:

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- mažas baltųjų kraujo kūnelių skaičius
- mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius
- lipidų kiekio kraujyje padidėjimas
- padidėjęs kepenų fermentų kiekis

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- didelis baltųjų kraujo kūnelių skaičius
- mažas trombocitų kiekis
- padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje
- nenormalus natrio kiekis kraujyje
- mažas kalcio kiekis kraujyje
- mažas fosfatų kiekis kraujyje
- didelis gliukozės kiekis kraujyje
- didelis laktatdehidrogenazės kiekis kraujyje
- autoantikūnai randami kraujyje
- mažas kalio kiekis kraujyje

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- padidėjęs bilirubino kiekis (kepenų tyrimas iš kraujo)

Reti (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1000 žmonių)

- mažas baltųjų, raudonųjų kraujo kūnelių ir trombocitų kiekis kraujyje

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Humira

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės / lizdinės plokštelės / dėžutės po „EXP“ („Tinka iki“) nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

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

Kitos galimos laikymo sąlygos:

Kai yra reikalinga (pvz., kai Jūs keliaujate), vienas Humira užpildytas švirkštiklis gali būti laikomas kambario temperatūroje (iki 25 °C) daugiausia 14 dienų – užtikrinkite, kad jis būtų apsaugotas nuo šviesos. Kai tik švirkštiklis išimamas iš šaldytuvo ir laikomas kambario temperatūroje, jis **privalo būti sunaudotas per 14 dienų arba turi būti išmestas**, net ir tuo atveju, jei jis vėl buvo įdėtas į šaldytuvą.

Jūs turite užsirašyti datą, kada švirkštiklis pirmą kartą buvo išimtas iš šaldytuvo, bei datą, kada švirkštiklis turi būti išmestas.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite gydytojo arba vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Humira sudėtis

Veiklioji medžiaga yra adalimumabas.

Pagalbinės medžiagos yra manitolis, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

Humira užpildyto švirkštiklio išvaizda ir jo pakuotės turinys

Humira 40 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje tiekiamas kaip sterilus 40 mg adalimumabo tirpalas, ištirpintas 0,4 ml tirpalo.

Humira užpildytas švirkštiklis yra vienkartinio naudojimo pilkos ir tamsiai violetinės spalvos švirkštiklis, kuriame yra stiklinis švirkštas su Humira. Yra du gaubteliai – vienas pilkas, pažymėtas „1“, kitas tamsiai violetinis, pažymėtas „2“. Švirkštiklio šonuose yra po vieną langelį, pro kuriuos matosi švirkšte esantis Humira tirpalas.

Humira užpildytas švirkštiklis yra taip pat tiekiamas pakuotėmis, kuriose yra 1, 2, 4 ir 6 užpildyti švirkštikliai. 1 užpildytas švirkštiklis yra tiekiamas su 2 alkoholiu suvilgytais tamponais (1 atsarginis). Pakuotėse po 2, 4 ir 6 užpildytus švirkštikius kiekvienas užpildytas švirkštiklis yra tiekiamas su 1 alkoholiu suvilgytu tamponu.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Humira gali būti tiekiamas flakone, užpildytame švirkšte ir (arba) užpildytame švirkštiklyje.

Registruotojas

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

Gamintojas

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen

Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark

AbbVie A/S
Tlf.: +45 72 30-20-28

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor
Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Nederland

AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Κύπρος
Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.

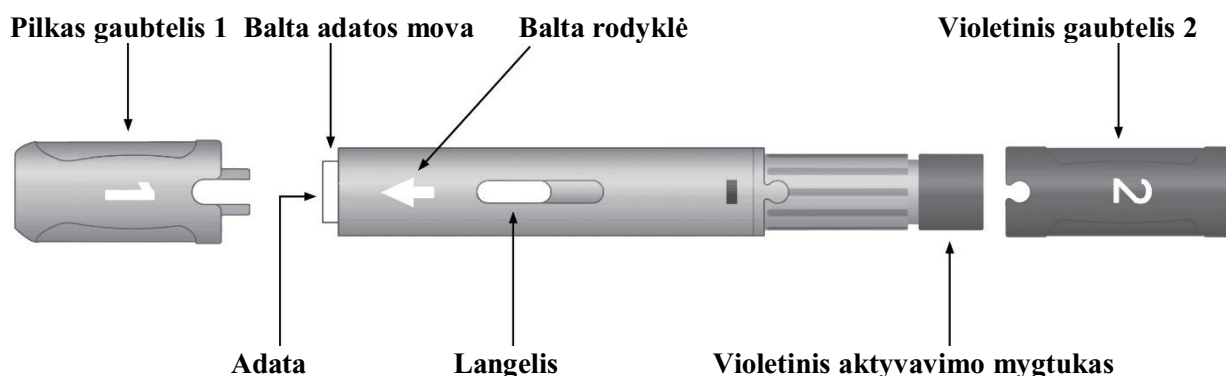
Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

Norėdami pasiklausti pakuotės lapelio teksto ar gauti šio lapelio kopiją <Brailio raštu> <dideliu šriftu> ar <garso rinkmenos pavidalu>, susisieki su vietiniu registruotojo atstovu.

7. Humira injekcija

- Toliau paaiškinta, kaip savarankiškai susileisti Humira po oda, naudojant užpildytą švirkštinį. Pirmiausiai atidžiai perskaitykite nurodymus ir nuosekliai jų laikykitės.
- Gydytojas, slaugytojas ar vaistininkas išmokys, kaip pačiam susileisti vaisto.
- Nesistenkite susileisti vaisto patys, kol nesate tikri, kad supratote, kaip paruošti ir susileisti vaistą.
- Tik gerai išmokę, vaisto galite susileisti patys arba jį gali suleisti kitas asmuo, pvz., šeimos narys arba draugas.
- Vieną užpildytą švirkštinį naudokite tik vienai injekcijai.

Humira užpildytas švirkštiklis



Nenaudokite užpildyto švirkštiklio ir susisieki su savo gydytoju ar vaistininku, jeigu

- skystis drumstas, pakeitęs spalvą ar jame yra darinių ar dalelių
- tinkamumo laikas (EXP) jau pasibaigęs
- skystis buvo užšaldytas ar paliktas tiesioginių saulės spindulių apšviestoje vietoje
- užpildytas švirkštiklis buvo numestas ar suspaustas

Nenuimkite gaubtelių iki injekcijos. Humira laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

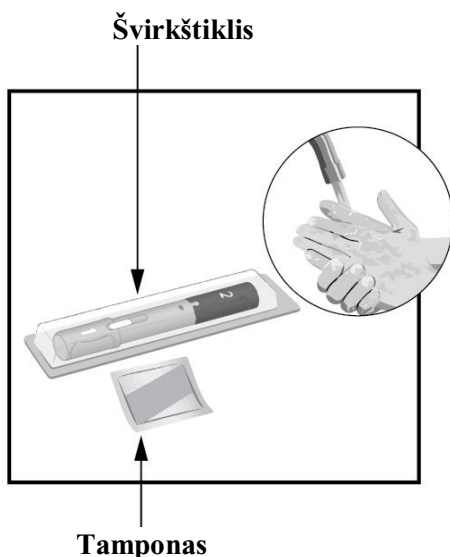
1 ŽINGSNIS

Išimkite Humira iš šaldytuvo.

Palikite Humira kambario temperatūroje **15 – 30 minučių** iki injekcijos

- **Nenuimkite** Pilko ar Violetinio gaubtelio, kol Humira sušils iki kambario temperatūros
- **Nešildykite** Humira jokiais kitais būdais. Pavyzdžiui, **nešildykite** mikrobangų krosnelėje ar karštame vandenyje

2 ŽINGSNIS



Patikrinkite tinkamumo laiką (EXP). **Nenaudokite** užpildyto švirkštiklio, jei tinkamumo laikas (EXP) pasibaigęs.

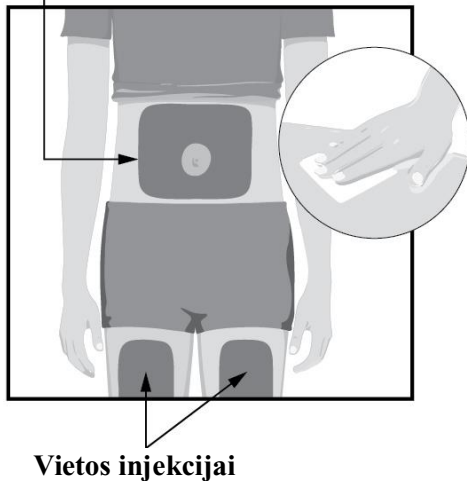
Ant švaraus lygaus paviršiaus pasidėkite

- 1 vienkartinį užpildytą švirkštiklį ir
- 1 alkoholiu suvilgytą tamponą

Nusiplaukite ir nusausinkite rankas.

3 ŽINGSNIS

Vietos injekcijai



Pasirinkite vietą injekcijai:

- Priekinėje šlaunies dalyje ar
- Ant pilvo, bent 5 cm atstumu nuo bambos
- Bent 3 cm atstumu nuo paskutinės injekcijos vietos

Alkoholiu suvilgytu tamponu sukamaisiais judesiais nuvalykite injekcijos vietą.

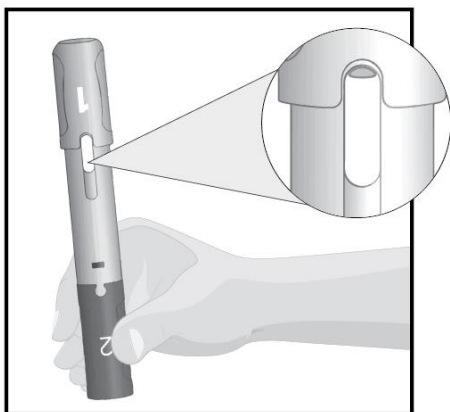
- **Nešvirkškite** per drabužius
- **Nešvirkškite** į skausmingą, pamėlusią, raudoną, sukiėtėjusią, surandėjusią, su strijomis odą ar vietas, kur yra psoriazinių plokštelių

4 ŽINGSNIS

Laikykite užpildytą švirkštiklį Pilku gaubteliu aukštyn.

Patikrinkite langelį.

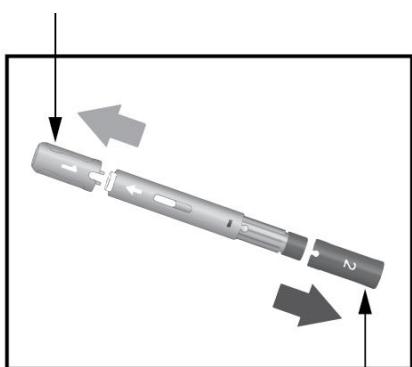
- Normalu langelyje matyti 1 ar daugiau burbuliukų
- Įsitikinkite, kad skystis skaidrus ir bespalvis
- Užpildyto švirkštiklio **nenaudokite**, jei skystis drumstas ar jame yra dalelių



- **Užpildyto švirkštiklio** nenaudokite, jei jis buvo nukritęs ar suspaustas

5 ŽINGSNIS

1 gaubtelis



2 gaubtelis

Nuimkite Pilką 1 gaubtelį. Gaubtelį išmeskite. Nedėkite gaubtelio atgal.

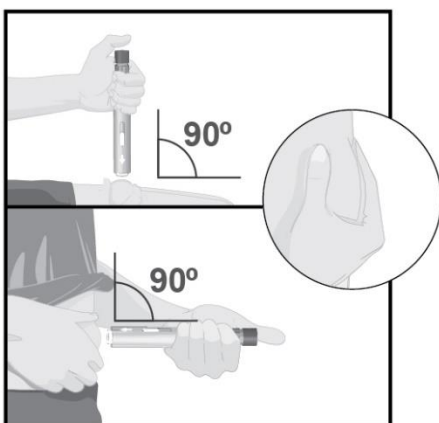
- Patikrinkite, ar kartu su gaubteliu nusiėmė mažas juodas švirkšto adatos dangtelis
- Normalu matyti kelis lašus skysčio, išbėgančius iš adatos

Nuimkite Violetinį 2 gaubtelį. Gaubtelį išmeskite. Nedėkite gaubtelio atgal.

Dabar užpildytas švirkštiklis paruoštas naudoti.

Apsukite užpildytą švirkštiklį taip, kad balta rodyklė rodytų į injekcijos vietą.

6 ŽINGSNIS



Kita ranka suspauskite odą injekcijos vietoje, kad ji iškiltų ir tvirtai laikykite, kol injekcija bus baigta.

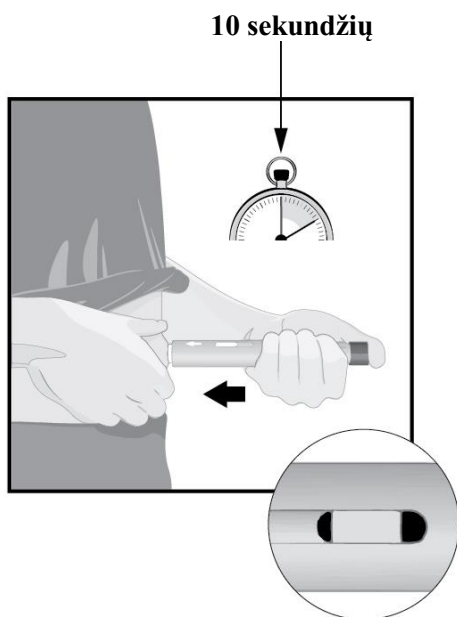
Nukreipkite baltą rodyklę į injekcijos vietą (šlaunį ar pilvą).

Baltą adatos movą pridėkite statmenai injekcijos vietai (**90° kampu**).

Užpildytą švirkštiklį laikykite taip, kad matytumėte langelį.

Nespauskite violetinio aktyvavimo mygtuko, kol nebūssite pasiruošę švirkšti.

7 ŽINGSNIS



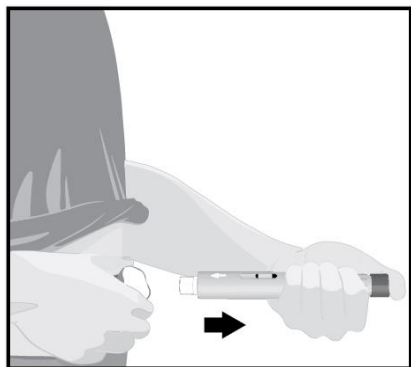
Prieš pradėdami injekciją **tvirtai prispauskite** užpildytą švirkštiklį prie injekcijos vietos. **Spauskite toliau** tam, kad injekcijos metu užpildytas švirkštiklis nenukryptų nuo odos.

Paspauskite violetinį aktyvavimo mygtuką ir lėtai suskaičiuokite **10** sekundžių.

- Garsus „klik“ garsas praneš apie injekcijos pradžią
- **Toliau tvirtai spauskite** užpildytą švirkštiklį prie injekcijos vietos, kol injekcija bus baigta.

Injekcija baigta, kai geltonas indikatorius liaujasi judėti.

8 ŽINGSNIS



Kai injekcija baigta, lėtai atitraukite užpildytą švirkštiklį nuo odos. Adatos galiukas pasislėps baltoje adatos movoje.

- Nedidelis skysčio kiekis injekcijos vietoje yra normalu

Jei injekcijos vietoje pasirodo daugiau nei keli lašai skysčio, susisiekite su gydytoju, slaugytoju ar vaistininku.

Atlikus injekciją ant injekcijos vietos odos uždėkite gumulėlį vatos ar tvarščio.

- **Netrinkite**
- Normalu, kad injekcijos vieta šiek tiek pakraujuoja

9 ŽINGSNIS

Panaudotą užpildytą švirkštiklį išmeskite į specialią atliekų talpyklę, kaip nurodė gydytojas, slaugytojas ar vaistininkas.

- **Negalima** užpildyto švirkštiklio mesti į perdirbamas atliekas ar buitines šiukšles
- Užpildytus švirkštiklius **visada** laikykite specialioje atliekų talpyklėje, vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

Gaubtelius, alkoholiu suvilgytą tamponą, vatos gumulėlį ar tvarstį, lizdinę plokštelę ir pakuotę galima išmesti su buitinėmis šiukšlėmis.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Humira 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte adalimumabas (*adalimumabum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti šį vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Gydytojas Jums įteiks **Paciento Priminimo Kortelę**, kurioje yra svarbios informacijos apie saugumo priemones. Apie tai reikia žinoti prieš pradėdant gydytis Humira ir gydantis šiuo vaistu. Šią **Paciento Priminimo Kortelę** turėkite su savimi.
- Jeigu kiltų klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Humira ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Humira
3. Kaip vartoti Humira
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Humira
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Humira injekcija

1. Kas yra Humira ir kam jis vartojamas

Humira veiklioji medžiaga yra adalimumabas.

Humira vartojamas gydant

- Reumatoidinį artritą
- Plokštelinę psoriazę
- Supūliavusį hidradenitą
- Krono ligą
- Opinį kolitą
- Neinfekcinį uveitą

Humira veiklioji medžiaga yra adalimumabas, žmogaus monokloninis antikūnas. Monokloniniai antikūnai – tai baltymai, kurie rišasi su specifinėmis medžiagomis.

Adalimumabo taikiny – baltymas, vadinamas naviko nekrozės faktoriumi (TNF α), kuris yra imuninės (apsaugos) sistemos dalis, ir jo padaugėja, kai sergama aukščiau išvardytomis uždegiminėmis ligomis. Prisijungdamas prie TNF α Humira mažina uždegiminį šių ligų procesą.

Reumatoidinis artritas

Reumatoidinis artritas – tai uždegiminė sąnarių liga.

Humira vartojamas suaugusiųjų vidutinio sunkumo ir sunkiam reumatoidiniam artritui gydyti. Pirmiausiai Jums gali paskirti kitą ligą modifikuojantį vaistą, pvz., metotreksatą. Jeigu šių vaistų poveikis yra nepakankamas, Jums paskirs Humira.

Humira taip pat gali būti vartojamas gydant sunkios formos, aktyvų ir progresuojantį reumatoidinį artritą, kuris iki tol nebuvo gydomas metotreksatu.

Humira gali sulėtinti ligos sukeltą sąnarių pakenkimą ir padėti jiems laisviau judėti.

Jūsų gydytojas nuspręs, ar Humira reikia vartoti su metotreksatu, ar vieną.

Plokštelinė psoriazė

Plokštelinė psoriazė yra odos liga, kurios metu ant odos atsiranda raudoni sluoksniuoti su plutele ir padengti sidabriniais žvynais plotai. Plokštelinė psoriazė gali paveikti ir nagus, dėl to jie ima trupėti, sustorėja ir atstoja nuo nago guolio, o tai gali būti skausminga.

Humira vartojamas suaugusiųjų vidutinio sunkumo ir sunkiai lėtinei plokštelinei psoriazei gydyti.

Supūliavęs hidradenitas

Supūliavęs hidradenitas (*Hidradenitis suppurativa*) yra lėtinė ir dažnai skausminga uždegiminė odos liga. Jos simptomai apima skausmingus mazgelius (gumbus) ir abscesus (votis), iš kurių gali išsiskirti pūliai. Dažniausiai paveikiamos tam tikros odos vietos, pvz., oda po krūtimis, pažastys, vidinė šlaunų pusė, kirkšnys ir sėdmenys. Pažeistose vietose gali likti randų.

Humira vartojamas gydyti:

- vidutinio sunkumo ir sunkų supūliavusių hidradenitą suaugusiems pacientams ir
- vidutinio sunkumo ir sunkų supūliavusių hidradenitą 12–17 metų amžiaus paaugliams.

Humira gali sumažinti esančių mazgelių ir dėl ligos atsiradusių abscesų skaičių, o taip pat dažnai su liga susijusį skausmą. Pirmiausia Jums gali paskirti kitų vaistų. Jeigu gydant šiais vaistais nebus gautas pakankamas atsakas, Jums paskirs Humira.

Krono liga

Krono liga yra uždegiminė virškinimo trakto liga.

Humira vartojamas gydyti

- vidutinio sunkumo ar sunkią Krono ligą suaugusiems pacientams ir
- vidutinio sunkumo ar sunkią Krono ligą 6–17 metų vaikams ir paaugliams.

Pirmiausia Jus gydys kitais vaistais. Jei tie vaistai nesukels pakankamo atsako, Jums paskirs Humira.

Opinis kolitas

Opinis kolitas yra uždegiminė storosios žarnos liga.

Humira vartojamas gydyti

- vidutinio sunkumo ir sunkiam suaugusiųjų opiniam kolitui ir
- vaikams ir paaugliams nuo 6 iki 17 metų, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkiu opiniu kolitu.

Pirmiausia Jums bus skiriami kiti vaistai. Jeigu nebus pakankamo atsako į paskirtus vaistus, Jums bus skiriamas Humira.

Neinfekcinis uveitas

Neinfekcinis uveitas yra uždegiminė liga, paveikianti tam tikras akies dalis.

Humira skiriamas

- suaugusiems pacientams, sergantiems neinfekciniu uveitu su uždegimu, paveikiančiu užpakalinę akies dalį, gydyti
- vyresniems kaip 2 metų vaikams, sergantiems lėtiniu neinfekciniu uveitu su uždegimu, paveikiančiu priekinę akies dalį, gydyti.

Šis uždegimas gali sukelti regėjimo pablogėjimą ir / ar drumsčių (juodų taškelį ar plonų judančių regėjimo lauke linijų) atsiradimą. Humira veikia mažindamas šį uždegimą. Pirmiausia Jums bus skiriami kiti vaistai. Jeigu nebus pakankamo atsako į paskirtus vaistus, Jums bus skiriamas Humira.

2. Kas žinotina prieš vartojant Humira

Humira vartoti negalima:

- Jeigu yra alergija adalimumabui ar bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- Jeigu Jums yra aktyvi tuberkuliozė ar kita sunki infekcija (žr. „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“). Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu yra infekcijos simptomų, pavyzdžiui, karščiavimas, žaizdos, nuovargis, dantų problemos.
- Jeigu yra vidutinis ar sunkus širdies nepakankamumas. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu Jums buvo arba yra sunki širdies liga (žr. „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Humira.

Alerginės reakcijos

- Jeigu pasireiškia alerginės reakcijos, kurių simptomai yra pvz., spaudimas krūtinėje, švokštimas, svaigimas, tinimas ar bėrimas – daugiau Humira nešvirkškite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes retais atvejais šios reakcijos gali būti pavojingos gyvybei.

Infekcijos

- Jeigu yra infekcija, taip pat ilgalaikė ar infekcija kurioje nors vietoje (pvz., kojos opa) – prieš pradėdami vartoti Humira, pasitarkite su gydytoju. Jeigu kuo nors abejojate, kreipkitės į gydytoją.
- Vartodami Humira, galite daug greičiau įgyti infekciją. Ši rizika gali padidėti, jeigu sergate plaučių ligomis. Tai gali būti sunkios infekcijos, tokios kaip:
 - tuberkuliozė
 - virusinės, grybelinės, parazitinės ir bakterinės kilmės infekcijos
 - sunki infekcija kraujyje (sepsis)

Retais atvejais šios infekcijos gali būti pavojingos gyvybei. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu atsirado tokių simptomų, kaip karščiavimas, žaizdos, nuovargis ar dantų problemos. Jūsų gydytojas gali liepti laikinai nutraukti Humira vartojimą.

- Pasakykite gydytojui, jeigu gyvenate ar keliaujate į regionus, kur grybelinės infekcijos (pavyzdžiui, histoplazmozė, kokcidiodomikozė ar blastomikozė) yra labai dažnos.

- Pasakykite gydytojui, jeigu Jums yra pasikartojanti infekcija ar kitos būklės, didinančios infekcijų riziką.
- Jeigu esate vyresnis kaip 65 metų amžiaus, vartodamas Humira, galite būti imlesnis infekcijoms. Kol esate gydomas Humira, Jūs ir Jūsų gydytojas turėtumėte kreipti ypatingą dėmesį į infekcijos požymius. Jeigu Jums atsirado infekcijų simptomų, tokių kaip karščiavimas, žaizdos, nuovargio jausmas ar dantų problemos, svarbu apie tai pasakyti gydytojui.

Tuberkuliozė

- Labai svarbu pasakyti gydytojui, jeigu kada nors esate sirgęs tuberkulioze ar artimai bendravote su sergančiuoju tuberkulioze. Jei sergate aktyvia tuberkulioze, Humira nevartokite.
 - Kadangi yra gauta pranešimų apie tuberkuliozės atvejus pacientams, kurie gydėsi Humira, todėl gydytojas, prieš paskirdamas Humira, Jus ištirs dėl tuberkuliozės požymių ir simptomų. Tai apims išsamų medicininį įvertinimą, taip pat ir Jūsų medicininę anamnezę, įskaitant atitinkamų patikros tyrimų (pvz., rentgenologinio krūtinės ląstos ištyrimo ir tuberkulino testo) paskyrimą. Apie šių tyrimų atlikimą ir rezultatus turi būti pažymėta **Paciento Priminimo Kortelėje**.
 - Tuberkuliozė gali išsivystyti gydymo metu, net jei Jūs gavote prevencinį gydymą dėl tuberkuliozės.
 - Jeigu gydantis ar po gydymo atsiranda tuberkuliozės (pavyzdžiui, nepraeinantis kosulys, mažėjantis kūno svoris, energijos stygius, nedidelis karščiavimas) ar kitos infekcijos simptomų, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Hepatitis B

- Pasakykite gydytojui, jei esate hepatito B viruso (HBV) nešiotojas, jei sergate aktyvia HBV forma ar jeigu manote, kad galėjote užsikrėsti HBV.
 - Gydytojas patikrins Jus dėl HBV. Žmonėms, kurie yra HBV nešiotojai, Humira vartojimas gali iššaukti pakartotinį viruso suaktyvėjimą.
 - Kai kuriais retai pasitaikančiais atvejais, ypač tuomet, kai vartojate kitus vaistus, slopinančius imuninę sistemą, HBV pakartotinis suaktyvėjimas gali būti pavojingas gyvybei.

Operacijos ar dantų gydymas

- Jeigu planuojate operuotis ar gydytis dantis, prašome įspėti Jūsų gydytoją, kad Jūs vartojate Humira. Gydytojas gali rekomenduoti laikinai nutraukti Humira vartojimą.

Demielinizuojančios ligos

- Jeigu sergate ar Jums išsivysto demielinizuojanti liga (liga, pažeidžianti nervus izoliuojantį sluoksnį, pvz., išsėtinė sklerozė), gydytojas nuspręs, ar Jums skirti Humira ir ar tęsti gydymą Humira. Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei pasireiškia tokie simptomai, kaip regėjimo pokyčiai, rankų ar kojų silpnumas ar sustingimas, ar dilgčiojimas bet kurioje kūno vietoje.

Skiepijimas

- Vartojant Humira, negalima skiepytis tam tikromis vakcinomis, kurios gali sukelti infekcijas.
 - Prieš skiepydamiesi bet kuria vakcina, pasitarkite su gydytoju.
 - Jei yra galimybė, vaikus rekomenduojama paskiepyti visais jiems pagal amžių priklausančiais skiepais pagal galiojantį skiepų kalendorių prieš pradedant gydytis Humira.

- Jei vartojote Humira nėštumo metu, Jūsų kūdikiui bus didesnis infekcijos pavojus maždaug penkis mėnesius nuo paskutinės Humira dozės, kurią gavote nėštumo metu. Svarbu, kad pasakytumėte savo kūdikio gydytojams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad Jūs vartojote Humira nėštumo metu, kad jie galėtų nuspręsti, kada skiepyti Jūsų kūdikį.

Širdies nepakankamumas

- Jeigu Jums yra nesunkus širdies nepakankamumas ir esate gydomas Humira, gydytojas atidžiai Jus stebės dėl širdies nepakankamumo. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu sirgote ar sergate sunkia širdies liga. Jeigu Jums naujai išsivystė ar paūmėjo esamas širdies nepakankamumas (pvz., prasidėjo dusulys ar patino pėdos), nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Jūsų gydytojas nuspręs, ar Jums galima vartoti Humira.

Karščiavimas, kraujosruvos, kraujavimas ir išblyškimas

- Kai kuriems pacientams organizme gaminasi nepakankamai kraujo ląstelių, kurios padeda kovoti su infekcijomis arba padeda stabdyti kraujavimą. Gali būti, kad gydytojas nutars nutraukti gydymą. Jei Jums atsirado karščiavimas, kuris nepraeina, mėlynių ar jei labai lengvai prasideda kraujavimas, ar jeigu atrodote labai išblyškęs, nedelsiant susisiekit su gydytoju.

Vėžys

- Labai retais atvejais yra buvę tam tikrų vėžio rūšių vaikams ir suaugusiems pacientams, vartojantiems Humira ar kitus TNF blokuojančius vaistus.
 - Žmonėms, sergantiems sunkesne reumatoidinio artrito forma ilgesnį laiką, gali būti didesnė už vidutinę riziką susirgti limfoma (vėžys, pažeidžiantis limfinę sistemą) ir leukemija (vėžys, pažeidžiantis kraują ir kaulų čiulpus).
 - Jeigu Jūs gydomas Humira, gali padidėti riziką susirgti limfoma, leukemija ar kitu vėžiu. Retais atvejais, Humira vartojantiems pacientams pasireiškė nedažnas ir sunkus limfomos tipas. Kai kurie iš šių pacientų taip pat buvo gydomi azatioprinu ar 6-merkaptopurinu.
 - Pasakykite savo gydytojui, jei kartu su Humira vartojate azatiopriną ar 6-merkaptopuriną.
 - Buvo stebimi nemelanominio odos vėžio atvejai pacientams, vartojusiems Humira.
 - Jei gydymo metu arba po gydymo atsirastų naujų odos pažeidimų arba jei esami pažeidimai pasikeistų, pasakykite gydytojui.
- Kitokie nelimfominiai vėžiniai susirgimai pasitaikė pacientams, kurie sirgo tam tikra plaučių liga, vadinama lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), ir buvo gydomi kitu TNF blokuojančiu vaistu. Jei sergate LOPL arba jei daug rūkote, turėtumėte paklausti gydytojo, ar gydymas TNF blokuojančiais vaistais Jums tinka.

Autoimuninės ligos

- Retais atvejais gydymas Humira gali sukelti į vilkligę panašų sindromą. Susisiekit su savo gydytoju, jei pasireikštų nepraeinantis nepaaiškinamas bėrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas ar nuovargis.

Vaikams ir paaugliams

- Vakcinacija: prieš pradėdant vartoti Humira vaikai, jeigu tai yra įmanoma, turi būti paskiepyti visomis reikiamomis vakcinomis.

Kiti vaistai ir Humira

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Dėl padidėjusios sunkios infekcijos rizikos Humira negalima vartoti su vaistais, kuriuose yra šių veikliųjų medžiagų:

- anakinros
- abatacepto.

Humira galima vartoti kartu su:

- metotreksatu
- tam tikrais ligą modifikuojančiais antireumatiniais vaistais (pavyzdžiui, sulfasalazinu, hidroksichlorokvinu, leflunomidu ir injekciniais aukso preparatais)
- steroidiniais vaistais ar skausmą malšinančiais vaistais, įskaitant nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU).

Jei kiltų klausimų, kreipkitės į gydytoją.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- Vartodama Humira 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 Humira vartoti galima, tik jei yra būtina.
- Remiantis nėščių moterų tyrimu, lyginant nėštumo metu vartojusias Humira moteris ir tas, kurios sirgo tokia pat liga ir Humira nevartojo, didesnės apsigimimų rizikos nepastebėta.
- Humira galima vartoti žindymo laikotarpiu.
- Jeigu vartojate Humira 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 Humira. Daugiau informacijos apie vakcinas žr. skyriuje „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Humira gali nežymiai paveikti gebėjimą vairuoti, važiuoti dviračiu ar valdyti mechanizmus. Jausmas, kad sukasi kambarys, ir regos sutrikimai gali atsirasti pavartojus Humira.

Humira sudėtyje yra polisorbato

Kiekvienoje šio vaisto 80 mg dozėje yra 0,8 mg polisorbato 80. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti Humira

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojamos Humira dozės kiekvienai patvirtintai indikacijai pateiktos toliau lentelėje. Jeigu Jums reikia kitokios dozės, gydytojas gali skirti kitokio stiprumo Humira.

Reumatoidinis artritas		
Amžius ar kūno masė	Kiek ir kaip dažnai vartoti?	Pastabos
Suaugusieji	40 mg kas antrą savaitę	Esant reumatoidiniam artritui ir vartojant Humira toliau tęsiamas gydymas metotreksatu. Jei Jūsų gydytojas nuspręs, kad metotreksatas netinka, Humira gali būti vartojamas vienas. Jei sergate reumatoidiniu artritu ir gydymo Humira metu nevartojate metotreksato, Jūsų gydytojas gali nuspręsti, kad turite vartoti po 40 mg Humira kiekvieną savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Plokštelinė psoriazė		
Amžius ar kūno masė	Kiek ir kaip dažnai vartoti?	Pastabos
Suaugusieji	Pradinė dozė yra 80 mg (viena 80 mg injekcija), vėliau skiriant po 40 mg kas antrą savaitę, pradedant praėjus savaitei laiko nuo pradinės dozės.	Jeigu Jūsų atsakas į gydymą nepakankamas, gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kiekvieną savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Supūliavęs hidradenitas		
Amžius ar kūno masė	Kiek ir kaip dažnai vartoti?	Pastabos
Suaugusieji	Pradinė dozė yra 160 mg (dvi 80 mg injekcijos per parą arba po vieną 80 mg injekciją per parą dvi paras iš eilės) po dviejų savaitių skiriant 80 mg dozę (viena 80 mg injekcija). Po kitų dviejų savaitių gydymas tęsiamas vartojant po 40 mg dozę kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę, taip kaip paskirta gydytojo.	Rekomenduojama kasdien ant pažeistų vietų vartoti antiseptinį pavilgą.
12–17 metų amžiaus paaugliai, sveriantys 30 kg ir daugiau	Pradinė 80 mg dozė (viena 80 mg injekcija), po to po 40 mg kas antrą savaitę, pradedant praėjus savaitei laiko.	Jeigu Jūsų atsakas į gydymą Humira 40 mg kas antrą savaitę nepakankamas, gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kiekvieną savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę. Rekomenduojama kasdien ant pažeistų vietų vartoti antiseptinį pavilgą.

Krono liga		
Amžius ar kūno masė	Kiek ir kaip dažnai vartoti?	Pastabos
Vyresni kaip 6 metų vaikai, paaugliai ir suaugusieji, sveriantys daugiau kaip 40 kg	Pradinė dozė yra 80 mg (viena 80 mg injekcija), po dviejų savaitių skiriant 40 mg. Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, Jūsų gydytojas gali paskirti pradinę dozę 160 mg (dvi 80 mg injekcijos per parą, arba viena 80 mg injekcija per parą dvi paras iš eilės), po dviejų savaitių skiriant 80 mg (viena 80 mg injekcija). Vėliau įprastinė dozė yra po 40 mg kas antrą savaitę.	Jūsų gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kiekvieną savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.
6–17 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys mažiau kaip 40 kg	Pradinė dozė yra 40 mg, po dviejų savaitių skiriant 20 mg. Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, Jūsų gydytojas gali paskirti pradinę dozę 80 mg (viena 80 mg injekcija), po dviejų savaitių skiriant 40 mg. Vėliau įprastinė dozė yra po 20 mg kas antrą savaitę.	Jūsų gydytojas gali padidinti dozės skyrimo dažnį po 20 mg kiekvieną savaitę.

Opinis kolitas		
Amžius ar kūno masė	Kiek ir kaip dažnai vartoti?	Pastabos
Suaugusieji	Pradinė dozė yra 160 mg (dvi 80 mg injekcijos per vieną parą arba viena 80 mg injekcija per parą dvi paras iš eilės), vėliau skiriant 80 mg (viena 80 mg injekcija) po dviejų savaitių. Vėliau įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.	Jūsų gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kiekvieną savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.
Vaikai ir paaugliai nuo 6 metų, sveriantys mažiau kaip 40 kg	Pradinė dozė yra 80 mg (viena 80 mg injekcija), po dviejų savaitių skiriama 40 mg (viena 40 mg injekcija). Vėliau įprasta dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.	Turite vartoti Humira savo įprastą dozę, netgi kai sueina 18 metų.
Vaikai ir paaugliai nuo 6 metų, sveriantys 40 kg arba daugiau	Pradinė dozė yra 160 mg (dvi 80 mg injekcijos per vieną parą arba viena 80 mg injekcija per parą dvi paras iš eilės), po dviejų savaitių skiriant 80 mg (viena 80 mg injekcija per vieną parą). Vėliau įprasta dozė yra 80 mg kas antrą savaitę.	Turite vartoti Humira savo įprastą dozę, netgi kai sueina 18 metų.

Neinfekcinis uveitas		
Amžius ar kūno masė	Kiek ir kaip dažnai vartoti?	Pastabos
Suaugusieji	Pradinė dozė yra 80 mg (viena 80 mg injekcija), vėliau skiriant 40 mg kas antrą savaitę, pradedant praėjus vienai savaičiai po pradinės dozės.	Vartojant Humira galima toliau tęsti kortikosteroidų ar kitų imuninę sistemą veikiančių vaistų vartojimą. Humira taip pat galima vartoti vieną.
Vyresni kaip 2 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys mažiau kaip 30 kg	20 mg kas antrą savaitę	Jūsų gydytojas gali skirti 40 mg pradinę dozę, kuri gali būti vartojama likus savaičiai iki įprastinės 20 mg dozės kas antrą savaitę vartojimo pradžios. Humira rekomenduojamas vartoti kartu su metotreksatu.
Vyresni kaip 2 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys 30 kg ir daugiau	40 mg kas antrą savaitę	Jūsų gydytojas gali skirti 80 mg pradinę dozę, kuri gali būti vartojama likus savaičiai iki įprastinės 40 mg dozės kas antrą savaitę vartojimo pradžios. Humira rekomenduojamas vartoti kartu su metotreksatu.

Vartojimo metodas ir būdas

Humira vartojamas leidžiant po oda (poodinė injekcija).

Išsamūs nurodymai, kaip susileisti Humira, pateikiami 7 skyriuje „Humira injekcija“.

Ką daryti pavartojus per didelę Humira dozę?

Jei atsitiktinai Humira susileidote dažniau, negu Jums nurodė gydytojas ar vaistininkas, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar vaistininką ir pasakykite, kad pavartojote per daug vaisto. Visada su savimi pasiimkite vaisto išorinę dėžutę, net jei ji tuščia.

Pamiršus pavartoti Humira

Jei pamiršote susileisti vaistą, kitą Humira dozę susileiskite iš karto prisiminę. Kitą dozę susileiskite tą dieną, kuri nustatyta pagal pradinį dozavimo režimą, neatsižvelgdami į tai, kad buvote pamiršę dozę.

Nustojus vartoti Humira

Jeigu nusprendėte nutraukti Humira vartojimą, aptarkite tai su savo gydytoju. Nutraukus gydymą gali vėl pasireikšti Jūsų simptomai.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Dauguma šių reiškinių yra nesunkūs ar vidutinio sunkumo. Tačiau kai kurie jų gali būti sunkūs ir juos reikia gydyti. Šalutinis poveikis gali atsirasti mažiausiai iki 4 mėnesių po paskutiniosios Humira injekcijos.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote

- sunkų bėrimą, dilgėlinę ar kitus alerginės reakcijos požymius
- patinusį veidą, plaštakas, pėdas
- pasunkėjusį kvėpavimą, rijimą
- dusulį, pasireiškiantį fizinio aktyvumo metu arba gulantis, arba tinstant pėdoms

Kuo greičiau pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote kuri nors iš toliau išvardytų požymių

- infekcijos požymių, pvz., karščiavimą, negalavimą, žaizdas, dantų problemas, deginimą šlapinantis
- silpnumo ar nuovargio pojūtį
- kosulį
- dilgčiojimą
- tirpimą
- dvejinimąsi akyse
- rankų ar kojų silpnumą
- guzelį ar atvirą žaizdą, kuri neužgyja
- požymių ir simptomų, leidžiančių manyti apie kraujo ligas: užsitęsęs karščiavimas, mėlynių atsiradimas, kraujavimas, blyškumas

Požymiai aprašyti aukščiau gali būti žemiau išvardytų šalutinių reiškinių, pastebėtų vartojant Humira, ženklais.

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 uždegimą, pneumoniją)
- galvos skausmas
- pilvo skausmas
- pykinimas ir vėmimas
- bėrimas
- 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 ertmės infekcijos (įskaitant dantų infekcijas ir burnos opas)
- lytinių takų infekcijos
- šlapimo takų infekcijos
- grybelinės infekcijos
- sąnarių infekcijos
- gerybiniai augliai
- odos vėžys
- alerginės reakcijos (įskaitant sezonines alergijas)
- dehidratacija
- nuotaikos svyravimai (įskaitant depresiją)
- nerimas
- miego sutrikimas
- jutimų sutrikimai, tokie kaip dilgčiojimas, diegimas ar tirpimas
- migrena
- nervinių šaknelių užspaudimas (įskaitant nugaros apatinės dalies skausmą ir kojų skausmą)

- regėjimo sutrikimai
- akių uždegimas
- akių vokų uždegimas ir akių tinimas
- *vertigo* (galvos svaigimo ar sukimosi pojūtis)
- greito širdies plakimo jautimas
- aukštas kraujo spaudimas
- karščio pylimas
- hematomos (kraujo susikaupimas ne kraujagyslėje)
- kosulys
- astma
- dusulys
- kraujavimas iš virškinimo trakto
- dispepsija (nevirškinimas, pilvo pūtimas, rėmuo)
- gastroezofaginio reflukso liga
- sausumo sindromas (įskaitant akių ir burnos sausumą)
- niežulys
- niežintis bėrimas
- kraujosruvos
- odos uždegimas (toks kaip egzema)
- kojų ir rankų nagų lūžinėjimas
- padidėjęs prakaitavimas
- plaukų slinkimas
- naujai atsiradusi psoriazė ar psoriazės paūmėjimas
- raumenų spazmai
- kraujas šlapime
- inkstų problemos
- krūtinės skausmas
- edema (patinimas)
- karščiavimas
- trombocitų kiekio sumažėjimas, dėl ko padidėja kraujavimo ar mėlynių rizika
- sutrikęs gijimas

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- oportunistinės infekcijos (įskaitant tuberkuliozę ir kitas infekcijas, atsirandančias, kai sumažėja atsparumas ligoms)
- neurologinės infekcijos (įskaitant virusinį meningitą)
- akių infekcijos
- bakterinės infekcijos
- divertikulitas (storosios žarnos uždegimas ir infekcija)
- vėžys
- vėžys, pažeidžiantis limfinę sistemą
- melanoma
- imuninės sistemos sutrikimai, kurie gali pažeisti plaučius, odą ir limfmazgius (dažniausiai pasireiškiantys kaip sarkoidozė)
- vaskulitas (kraujagyslių uždegimas)
- tremoras (drebulys)
- neuropatija (nervų sutrikimas)
- insultas
- klausos netekimas, zvimbimas ausyse
- nereguliaraus širdies plakimo, lyg dingtų smūgis, jautimas
- širdies problemos, dėl kurių gali pasidaryti sunku kvėpuoti ar pradėti tinti kulkšnys
- miokardo infarktas

- didžiųjų kraujagyslių sienelių išsiplėtimas, venų uždegimas ir trombozė, kraujagyslių užsikimšimas
- plaučių ligos, dėl kurių gali būti sunku kvėpuoti (įskaitant uždegimą)
- plaučių embolija (plaučių arterijos užsikimšimas)
- skystis pleuroje (nenormalus skysčių kaupimasis pleuroje)
- kasos uždegimas, dėl kurio gali atsirasti stiprūs nugaros ir pilvo skausmai
- sunkumas ryjant
- veido edema (veido patinimas)
- tulžies pūslės uždegimas, tulžies akmenligė
- kepenų suriebėjimas
- naktinis prakaitavimas
- randai
- nenormalus raumenų irimas
- sisteminė raudonoji vilkligė (įskaitant odos, širdies, plaučių, sąnarių ir kitų organų sistemų uždegimą)
- miego sutrikimai
- impotencija
- uždegimai

Reti (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1000 žmonių)

- leukemija (vėžys, pažeidžiantis kraują ir kaulų čiulpus)
- sunki alerginė reakcija su šoku
- išsėtinė skleroze
- nervų sutrikimai (tokie kaip akies nervo uždegimas ir *Guillain-Barre* sindromas, kuris sąlygoja raumenų silpnumą, nenormalius jutimus, dilgčiojimą rankose ir viršutinėje kūno dalyje)
- širdies darbo sustojimas
- plaučių fibrozė (plaučių audinio surandėjimas)
- žarnyno perforacija (skylė žarnoje)
- hepatitas
- hepatito B reaktyvacija
- autoimuninis hepatitas (savo organizmo imuninės sistemos sukeltas kepenų uždegimas)
- odos vaskulitas (odos kraujagyslių uždegimas)
- *Stevens-Johnson* sindromas (ankstyvieji simptomai yra: negalavimas, karščiavimas, galvos skausmas ir bėrimas)
- veido edema (veido patinimas), susijęs su alergine reakcija
- daugiaformė eritema (uždegiminis odos bėrimas)
- į vilkligę panašus sindromas
- angioneurozinė edema (lokalus odos patinimas)
- lichenoidinė odos reakcija (rausvai violetinis, niežtintis odos bėrimas)

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

- hepatospleninė T-ląstelių limfoma (retas kraujo vėžys, dažniausiai mirtina liga)
- Merkelio ląstelių karcinoma (odos vėžio rūšis)
- Kapoši sarkoma – retos rūšies vėžys, kuriuo susergama užsikrėtus žmogaus pūslelinės (*herpes*) – 8 virusu. Kapoši sarkoma dažniausiai pasireiškia kaip rausvi odos pažeidimai
- kepenų nepakankamumas
- būklės, vadinamos dermatomiozitu, pablogėjimas (pasireiškia odos bėrimu su kartu pasireiškiančiu raumenų silpnumu)
- padidėjęs kūno svoris (daugumos pacientų svorio padidėjimas buvo mažas).

Kai kurie šalutiniai poveikiai, stebėti vartojant Humira, gali būti besimptomiai ir gali būti nustatyti tik atlikus kraujo tyrimus. Įskaitant šiuos:

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- mažas baltųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje
- mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje
- lipidų kiekio kraujyje padidėjimas
- padidėjęs kepenų fermentų kiekis

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- didelis baltųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje
- mažas trombocitų kiekis kraujyje
- padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje
- nenormalus natrio kiekis kraujyje
- mažas kalcio kiekis kraujyje
- mažas fosfatų kiekis kraujyje
- didelis gliukozės kiekis kraujyje
- didelis laktatdehidrogenazės kiekis kraujyje
- autoantikūnai randami kraujyje
- mažas kalio kiekis kraujyje

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- padidėjęs bilirubino kiekis (kepenų tyrimas iš kraujo)

Reti (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1000 žmonių)

- mažas baltųjų, raudonųjų kraujo kūnelių ir trombocitų kiekis kraujyje

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Humira

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės / lizdinės plokštelės / dėžutės po „EXP“ („Tinka iki“) nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

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 Humira užpildytas švirkštas gali būti laikomas kambario temperatūroje (iki 25 °C) daugiausia 14 dienų – užtikrinkite, kad jis būtų apsaugotas nuo šviesos. Kai išimtas iš šaldytuvo švirkštas laikomas kambario temperatūroje, jis **privalo būti sunaudotas per 14 dienų arba turi būti išmestas**, net ir tuo atveju, jei jis vėl buvo įdėtas į šaldytuvą.

Jūs turite užsirašyti datą, kada švirkštas pirmą kartą buvo išimtas iš šaldytuvo, bei datą, kada švirkštas turi būti išmestas.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite gydytojo arba vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Humira sudėtis

Veiklioji medžiaga yra adalimumabas.
Pagalbinės medžiagos yra manitolis, polisorbato 80 ir injekcinis vanduo.

Humira užpildyto švirkšto išvaizda ir jo pakuotės turinys

Humira 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte tiekiamas kaip sterilus 80 mg adalimumabo tirpalas, ištirpintas 0,8 ml tirpalo.

Humira užpildytas švirkštas yra stiklinis švirkštas, kuriame yra adalimumabo tirpalas.

Humira užpildytas švirkštas tiekiamas pakuotėje, kurioje yra 1 užpildytas švirkštas, skirtas naudoti pacientui, ir 1 alkoholiu suvilgytas tamponas.

Humira gali būti tiekiamas flakone, užpildytame švirkšte ir (arba) užpildytame švirkštiklyje.

Registruotojas

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

Gamintojas

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark

AbbVie A/S
Tlf.: +45 72 30-20-28

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
 Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
 Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti

AbbVie OÜ
 Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
 Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.
 Tel: +34 91 384 09 10

France

AbbVie
 Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.
 Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited
 Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor
 Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.
 Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
 Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA
 Tel: +371 67605000

Nederland

AbbVie B.V.
 Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge

AbbVie AS
 Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
 Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Sp. z o.o.
 Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.
 Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.
 Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
 Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.
 Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy
 Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige

AbbVie AB
 Tel: +46 (0)8 684 44 600

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.

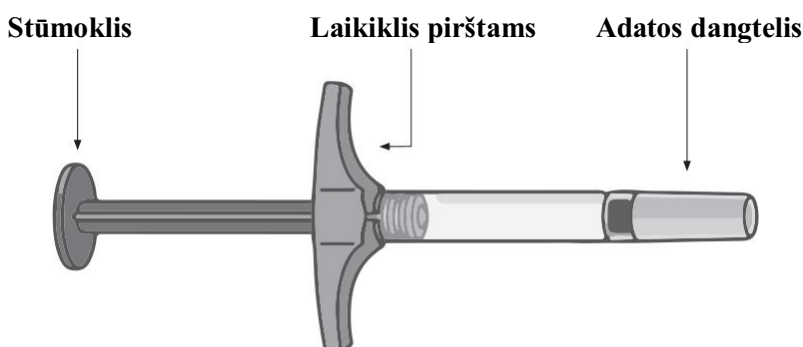
Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

Norėdami pasiklausti lapelio teksto ar gauti lapelio kopiją <Brailio raštu>, <dideliu šriftu> ar <igarsintą>, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

7. Humira injekcija

- Toliau pateikiami nurodymai, kaip pačiam atlikti poodinę Humira injekciją naudojant užpildytą švirkštą. Pirmiausiai atidžiai perskaitykite visus nurodymus ir nuosekliai jų laikykitės.
- Gydytojas, slaugytojas ar vaistininkas išmokys, kaip pačiam susileisti vaisto.
- Nesistenkite susileisti vaisto patys, kol nesate tikri, kad supratote, kaip paruošti ir susileisti vaistą.
- Tik gerai išmokę, vaisto galite susileisti patys arba jį gali suleisti kitas asmuo, pvz., šeimos narys arba draugas.
- Vieną užpildytą švirkštą naudokite tik vienai injekcijai.

Humira užpildytas švirkštas



Nenaudokite užpildyto švirkšto ir susisiekite su savo gydytoju ar vaistininku, jeigu

- skystis drumstas, pasikeitusi jo spalva ar jame yra darinių ar dalelių
- tinkamumo laikas (EXP) jau pasibaigęs
- skystis buvo užšaldytas ar paliktas tiesioginių saulės spindulių apšviestoje vietoje
- užpildytas švirkštas buvo numestas ar suspaustas

Nenuimkite adatos dangtelio iki pat injekcijos. Humira laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

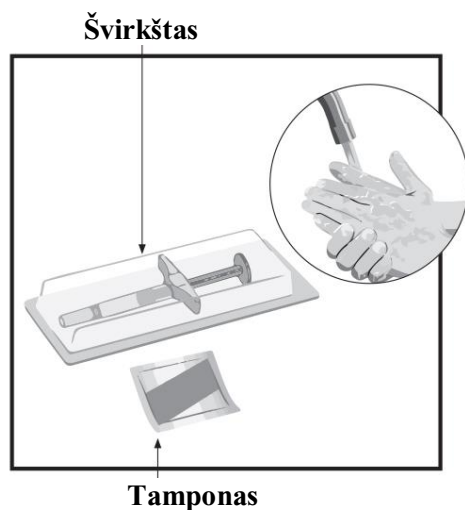
1 ŽINGSNIS

Išimkite Humira iš šaldytuvo.

Palikite Humira kambario temperatūroje **15 – 30 minučių** iki injekcijos.

- **Nenuimkite** adatos dangtelio, kol Humira sušils iki kambario temperatūros
- **Nešildykite** Humira jokiais kitais būdais. Pavyzdžiui, **nešildykite** mikrobangų krosnelėje ar karštame vandenyje

2 ŽINGSNIS



Patikrinkite tinkamumo laiką (EXP). **Nenaudokite** užpildyto švirkšto, jei tinkamumo laikas (EXP) pasibaigęs.

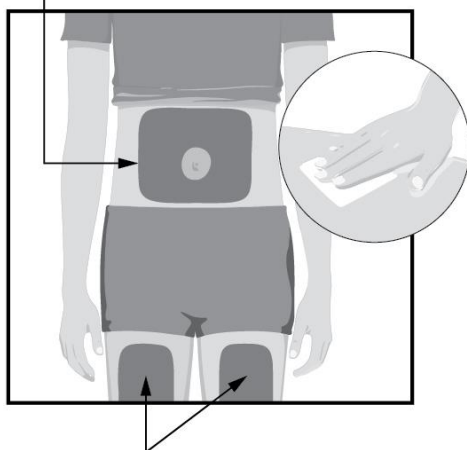
Ant švaraus lygaus paviršiaus pasidėkite

- 1 vienkartinį užpildytą švirkštą ir
- 1 alkoholiu suvilgytą tamponą

Nusiplaukite ir nusausinkite rankas.

3 ŽINGSNIS

Vietos injekcijai



Pasirinkite vietą injekcijai:

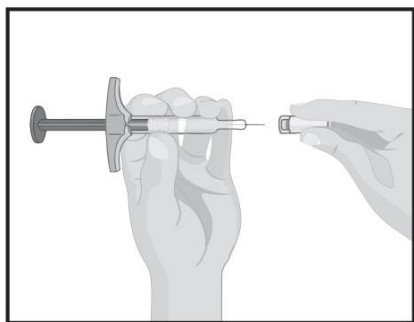
- Priekinėje šlaunies dalyje ar
- Ant pilvo, bent 5 cm atstumu nuo bambos
- Bent 3 cm atstumu nuo paskutinės injekcijos vietos

Alkoholiu suvilgytu tamponu sukamaisiais judesiais nuvalykite injekcijos vietą.

- **Nešvirkškite** per drabužius
- **Nešvirkškite** į skausmingą, pamėlusią, raudoną, sukietėjusią, surandėjusią, su strijomis odą ar vietas, kur yra psoriazinių plokštelių

Vietos injekcijai

4 ŽINGSNIS



Vienoje rankoje laikykite užpildytą švirkštą.

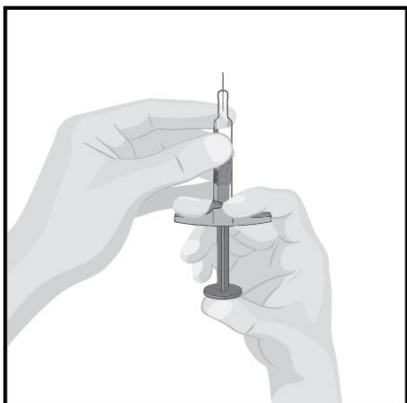
Patikrinkite užpildytame švirkšte esantį skystį.

- Įsitikinkite, kad skystis skaidrus ir bespalvis
- Užpildyto švirkšto **nenaudokite**, jei skystis drumstas ar jame yra dalelių
- Užpildyto švirkšto **nenaudokite**, jei jis buvo nukritęs ar suspaustas

Kita ranka atsargiai nuimkite adatos dangtelį, traukdami jį tiesiai. Adatos dangtelį išmeskite. Atgal dangtelio nedėkite.

- **Nelieskite** adatos pirštais ir nepalieskite nieko su adata

5 ŽINGSNIS



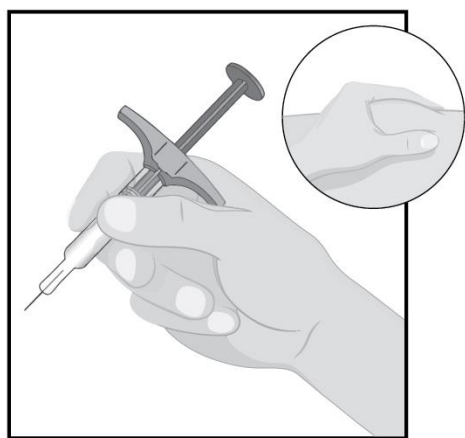
Laikykite užpildytą švirkštą adata į viršų.

- Viena ranka laikykite užpildytą švirkštą akių lygyje, kad matytumėte orą, esantį užpildytame švirkšte

Lėtai spauskite stūmoklį, kad pro adatą išeitų oras.

- Normalu ant adatos galiuko pamatyti lašą skysčio

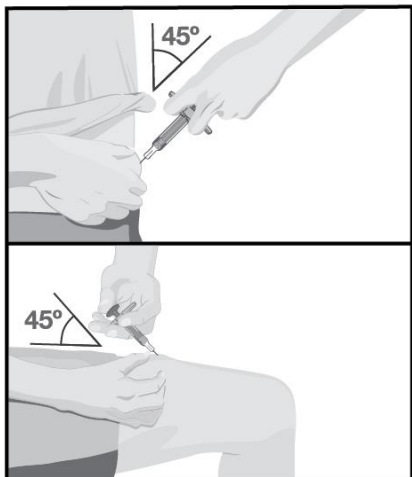
6 ŽINGSNIS



Užpildyto švirkšto cilindrą laikykite viena ranka, tarp nykščio ir rodomojo piršto, kaip laikytumėte pieštuką.

Kita ranka suimkite odą injekcijos vietoje, kad susidarytų kauburys, ir tvirtai laikykite.

7 ŽINGSNIS

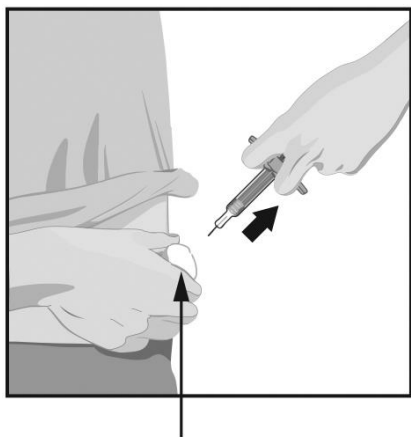


Vienu greitu trumpu judesiu įdurkite visą adatą į odą maždaug 45 laipsnių kampu.

- Kai įdūrėte adatą, paleiskite laikomą odą

Lėtai spauskite stūmoklį, kol bus sušvirkštas visas skystis ir užpildytas švirkštas bus tuščias.

8 ŽINGSNIS



Vatos gumulėlis

Kai injekcija baigta, lėtai ištraukite adatą iš odos, užpildytą švirkštą laikydami tokiu pat kampu.

Atlikus injekciją ant injekcijos vietos odos uždėkite gumulėlį vatos ar tvarščio.

- **Netrinkite**
- Normalu, kad injekcijos vieta šiek tiek pakraujuoja

9 ŽINGSNIS

Panaudotą užpildytą švirkštą išmeskite į specialią atliekų talpyklę, kaip nurodė gydytojas, slaugytojas ar vaistininkas. **Niekada** nemėginkite adatos dangtelio uždėti atgal.

- **Negalima** užpildyto švirkšto mesti į perdirbamas atliekas ar buitines šiukšles
- Užpildytus švirkštus **visada** laikykite specialioje atliekų talpyklėje, vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

Adatos dangtelį, alkoholiu suvilgytą tamponą, vatos gumulėlį ar tvarstį, lizdinę plokštelę ir pakuotę galima išmesti su buitinėmis šiukšlėmis.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Humira 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje adalimumabas (*adalimumabum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti šį vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Gydytojas Jums įteiks **Paciento Priminimo Kortelę**, kurioje yra svarbios informacijos apie saugumo priemones. Apie tai reikia žinoti prieš pradėdant gydytis Humira ir gydantis šiuo vaistu. Šią **Paciento Priminimo Kortelę** turėkite su savimi.
- Jeigu kiltų klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Humira ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Humira
3. Kaip vartoti Humira
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Humira
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Humira injekcija

1. Kas yra Humira ir kam jis vartojamas

Humira veiklioji medžiaga yra adalimumabas.

Humira vartojamas gydant

- Reumatoidinį artritą
- Plokštelinę psoriazę
- Supūliavusį hidradenitą
- Krono ligą
- Opinį kolitą
- Neinfekcinį uveitą

Humira veiklioji medžiaga yra adalimumabas, žmogaus monokloninis antikūnas. Monokloniniai antikūnai – tai baltymai, kurie rišasi su specifinėmis medžiagomis.

Adalimumabo taikiny – baltymas, vadinamas naviko nekrozės faktoriumi (TNF α), kuris yra imuninės (apsaugos) sistemos dalis ir jo padaugėja, kai sergama aukščiau išvardytomis uždegiminėmis ligomis. Prisijungdamas prie TNF α Humira mažina uždegiminį šių ligų procesą.

Reumatoidinis artritas

Reumatoidinis artritas – tai uždegiminė sąnarių liga.

Humira vartojamas suaugusiųjų vidutinio sunkumo ir sunkiam reumatoidiniam artritui gydyti. Pirmiausiai Jums gali paskirti kitą ligą modifikuojantį vaistą, pvz., metotreksatą. Jeigu šių vaistų poveikis yra nepakankamas, Jums paskirs Humira.

Humira taip pat gali būti vartojamas gydant sunkios formos, aktyvų ir progresuojantį reumatoidinį artritą, kuris iki tol nebuvo gydomas metotreksatu.

Humira gali sulėtinti ligos sukeltą sąnarių pakenkimą ir padėti jiems laisviau judėti.

Jūsų gydytojas nuspręs, ar Humira reikia vartoti su metotreksatu, ar vieną.

Plokštelinė psoriazė

Plokštelinė psoriazė yra odos liga, kurios metu ant odos atsiranda raudoni sluoksniuoti su plutele ir padengti sidabriniais žvynais plotai. Plokštelinė psoriazė gali paveikti ir nagus, dėl to jie ima trupėti, sustorėja ir atstoja nuo nago guolio, o tai gali būti skausminga.

Humira vartojamas gydyti suaugusiųjų vidutinio sunkumo ir sunkią lėtinę plokštelinę psoriazę.

Supūliavęs hidradenitas

Supūliavęs hidradenitas (*Hidradenitis suppurativa*) yra lėtinė ir dažnai skausminga uždegiminė odos liga. Jos simptomai apima skausmingus mazgelius (gumbus) ir abscesus (votis), iš kurių gali išsiskirti pūliai. Dažniausiai paveikiamos tam tikros odos vietos, pvz., oda po krūtimis, pažastys, vidinė šlaunų pusė, kirkšnys ir sėdmenys. Pažeistose vietose gali likti randų.

Humira vartojamas gydyti:

- vidutinio sunkumo ir sunkų supūliavusį hidradenitą suaugusiems pacientams ir
- vidutinio sunkumo ir sunkų supūliavusį hidradenitą 12–17 metų paaugliams.

Humira gali sumažinti esančių mazgelių ir dėl ligos atsiradusių abscesų skaičių, o taip pat dažnai su liga susijusį skausmą. Pirmiausia Jums gali paskirti kitų vaistų. Jeigu gydant šiais vaistais nebus gautas pakankamas atsakas, Jums paskirs Humira.

Krono liga

Krono liga yra uždegiminė virškinimo trakto liga.

Humira vartojamas gydyti:

- vidutinio sunkumo ir sunkią Krono ligą suaugusiems pacientams ir
- vidutinio sunkumo ir sunkią Krono ligą 6–17 metų vaikams ir paaugliams.

Pirmiausia Jus gydys kitais vaistais. Jei tie vaistai nesukels pakankamo atsako, Jums paskirs Humira.

Opinis kolitas

Opinis kolitas yra uždegiminė storosios žarnos liga.

Humira vartojamas gydyti

- vidutinio sunkumo ir sunkiam suaugusiųjų opiniam kolitui ir
- vaikams ir paaugliams nuo 6 iki 17 metų, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkiu opiniu kolitu.

Pirmiausia Jums bus skiriami kiti vaistai. Jeigu nebus pakankamo atsako į paskirtus vaistus, Jums bus skiriamas Humira.

Neinfekcinis uveitas

Neinfekcinis uveitas yra uždegiminė liga, paveikianti tam tikras akies dalis.

Humira skiriamas

- suaugusiems pacientams, sergantiems neinfekciniu uveitu su uždegimu, paveikiančiu užpakalinę akies dalį, gydyti.
- vyresniems kaip 2 metų vaikams, sergantiems lėtiniu neinfekciniu uveitu su uždegimu, paveikiančiu priekinę akies dalį, gydyti.

Šis uždegimas gali sukelti regėjimo pablogėjimą ir / ar drumsčių (juodų taškelį ar plonų judančių regėjimo lauke linijų) atsiradimą. Humira veikia mažindamas šį uždegimą. Pirmiausia Jums bus skiriami kiti vaistai. Jeigu nebus pakankamo atsako į paskirtus vaistus, Jums bus skiriamas Humira.

2. Kas žinotina prieš vartojant Humira

Humira vartoti negalima:

- Jeigu yra alergija adalimumabui ar bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- Jeigu Jums yra aktyvi tuberkuliozė ar kita sunki infekcija (žr. „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“). Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu yra infekcijos simptomų, pavyzdžiui, karščiavimas, žaizdos, nuovargis, dantų problemos.
- Jeigu yra vidutinis ar sunkus širdies nepakankamumas. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu Jums buvo arba yra sunki širdies liga (žr. „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Humira.

Alerginės reakcijos

- Jeigu pasireiškia alerginės reakcijos, kurių simptomai yra, pvz., spaudimas krūtinėje, švokštimas, svaigimas, tinimas ar bėrimas – daugiau Humira nešvirkškite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes retais atvejais šios reakcijos gali būti pavojingos gyvybei.

Infekcijos

- Jeigu yra infekcija, taip pat ilgalaikė ar infekcija kurioje nors kūno vietoje (pvz., kojos opa) – prieš pradėdami vartoti Humira, pasitarkite su gydytoju. Jeigu kuo nors abejojate, kreipkitės į gydytoją.
- Vartodami Humira, galite daug greičiau įgyti infekciją. Ši rizika gali padidėti, jeigu sergate plaučių ligomis. Tai gali būti sunkios infekcijos, tokios kaip:
 - tuberkuliozė
 - virusinės, grybelinės, parazitinės ir bakterinės kilmės infekcijos
 - sunki infekcija kraujyje (sepsis)

Retais atvejais šios infekcijos gali būti pavojingos gyvybei. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu atsirado tokių simptomų, kaip karščiavimas, žaizdos, nuovargis ar dantų problemos. Jūsų gydytojas gali liepti laikinai nutraukti Humira vartojimą.

- Pasakykite gydytojui, jeigu gyvenate ar keliaujate į regionus, kur grybelinės infekcijos (pavyzdžiui, histoplazmozė, kokcidioidomikozė ar blastomikozė) yra labai dažnos.
- Pasakykite gydytojui, jeigu Jums yra pasikartojanti infekcija ar kitos būklės, didinančios infekcijų riziką.

- Jeigu esate vyresnis kaip 65 metų amžiaus, vartodamas Humira, galite būti imlesnis infekcijoms. Kol esate gydomas Humira, Jūs ir Jūsų gydytojas turėtumėte kreipti ypatingą dėmesį į infekcijos požymius. Jeigu Jums atsirado infekcijų simptomų, tokių kaip karščiavimas, žaizdos, nuovargio jausmas ar dantų problemos, svarbu apie tai pasakyti gydytojui.

Tuberkuliozė

- Labai svarbu pasakyti gydytojui, jeigu kada nors esate sirgęs tuberkulioze ar artimai bendravote su sergančiuoju tuberkulioze. Jei sergate aktyvia tuberkulioze, Humira nevartokite.
 - Kadangi yra gauta pranešimų apie tuberkuliozės atvejus pacientams, kurie gydėsi Humira, todėl gydytojas, prieš paskirdamas Humira, Jus ištirs dėl tuberkuliozės požymių ir simptomų. Tai apims išsamų medicininį įvertinimą, taip pat ir Jūsų medicininę anamnezę, įskaitant atitinkamų patikros tyrimų (pvz., rentgenologinio krūtinės ląstos ištyrimo ir tuberkulino testo) paskyrimą. Apie šių tyrimų atlikimą ir rezultatus turi būti pažymėta **Paciento Priminimo Kortelėje**.
 - Tuberkuliozė gali išsivystyti gydymo metu, net jei Jūs gavote prevencinį gydymą dėl tuberkuliozės.
 - Jeigu gydantis ar po gydymo atsiranda tuberkuliozės (pavyzdžiui, nepraeinantis kosulys, mažėjantis kūno svoris, energijos stygius, nedidelis karščiavimas) ar kitos infekcijos simptomų, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Hepatitis B

- Pasakykite gydytojui, jei esate hepatito B viruso (HBV) nešiotojas, jei sergate aktyvia HBV forma ar jeigu manote, kad galėjote užsikrėsti HBV.
 - Gydytojas patikrins Jus dėl HBV. Žmonėms, kurie yra HBV nešiotojai, Humira vartojimas gali iššaukti pakartotinį viruso suaktyvėjimą.
 - Kai kuriais retai pasitaikančiais atvejais, ypač tuomet, kai vartojate kitus vaistus, slopinančius imuninę sistemą, HBV pakartotinis suaktyvėjimas gali būti pavojingas gyvybei.

Operacijos ar dantų gydymas

- Jeigu planuojate operuotis ar gydytis dantis, prašome įspėti Jūsų gydytoją, kad Jūs vartojate Humira. Gydytojas gali rekomenduoti laikinai nutraukti Humira vartojimą.

Demielinizuojančios ligos

- Jeigu sergate ar Jums išsivysto demielinizuojanti liga (liga, pažeidžianti nervus izoliuojantį sluoksnį, pvz., išsėtinė sklerozė), gydytojas nuspręs, ar Jums skirti Humira ir ar tęsti gydymą Humira. Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei pasireiškia tokie simptomai, kaip regėjimo pokyčiai, rankų ar kojų silpnumas, ar sustingimas, ar dilgčiojimas bet kurioje kūno vietoje.

Skiepijimas

- Vartojant Humira, negalima skiepytis tam tikromis vakcinomis, kurios gali sukelti infekcijas.
 - Prieš skiepydamiesi bet kuria vakcina, pasitarkite su gydytoju.
 - Jei yra galimybė, vaikus rekomenduojama paskiepyti visais jiems pagal amžių priklausančiais skiepais pagal galiojantį skiepų kalendorių prieš pradedant gydytis Humira.
 - Jei vartojote Humira nėštumo metu, Jūsų kūdikiui bus didesnis infekcijos pavojus maždaug penkis mėnesius nuo paskutinės Humira dozės, kurią gavote nėštumo metu. Svarbu, kad pasakytumėte savo kūdikio gydytojams ir kitiems sveikatos priežiūros

specialistams, kad Jūs vartojote Humira nęštumo metu, kad jie galętv nuspręsti, kada skiepyti Jęsų kędikį.

Širdies nepakankamumas

- Jeigu Jums yra nesunkus širdies nepakankamumas ir esate gydomas Humira, gydytojas atidžiai Jus stebęs dęl širdies nepakankamumo. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu sirgote ar sergate sunkia širdies liga. Jeigu Jums naujai išsivystę ar paęmęjo esamas širdies nepakankamumas (pvz., prasidęjo dusulys ar patino pędos), nedelsdami kreipkitęs į gydytoją. Jęsų gydytojas nuspręs, ar Jums galima vartoti Humira.

Karščiavimas, kraujosruvos, kraujavimas ir išblyškimas

- Kai kuriems pacientams organizme gaminasi nepakankamai kraujo lęstelių, kurios padeda organizmui kovoti su infekcijomis arba padeda stabdyti kraujavimą. Gali bęti, kad gydytojas nutars nutraukti gydymą. Jei Jums atsirado karščiavimas, kuris nepraeina, męlynių ar jei labai lengvai prasideda kraujavimas, ar jeigu atrodote labai išblyškęs, nedelsiant susisiekitę su gydytoju.

Vęžys

- Labai retais atvejais yra buvę tam tikrų vęžio ręšių vaikams ir suaugusiems pacientams, vartojantiems Humira ar kitus TNF blokuojančius vaistus.
 - Žmonęms, sergantiems sunkesne reumatoidinio artrito forma ilgesnį laiką, gali bęti didesnę už vidutinę rizika susirgti limfoma (vęžys, pažeidžiantis limfinę sistemą) ir leukemija (vęžys, pažeidžiantis kraują ir kaulų čiulpus).
 - Jeigu Jęs gydomas Humira, gali padidęti rizika susirgti limfoma, leukemija ar kitu vęžiu. Retais atvejais, Humira vartojantiems pacientams pasireiškę nedažnas ir sunkus limfomos tipas. Kai kurie iš šių pacientų taip pat buvo gydomi azatioprinu ar 6-merkaptopurinu.
 - Pasakykite savo gydytojui, jei kartu su Humira vartojate azatiopriną ar 6-merkaptopuriną.
 - Buvo stebimi nemelanominio odos vęžio atvejai pacientams, vartojusiems Humira.
 - Jei gydymo metu arba po gydymo atsirastų naujų odos pažeidimų arba jei esami pažeidimai pasikeistų, pasakykite gydytojui.
- Kitokie nelimfominiai vęžiniai susirgimai pasitaikę pacientams, kurie sirgo tam tikra plaučių liga, vadinama lętine obstrukcine plaučių liga (LOPL), ir buvo gydomi kitu TNF blokuojančiu vaistu. Jei sergate LOPL arba jei daug rūkote, turętumęte paklausti gydytojo, ar gydymas TNF blokuojančiais vaistais Jums tinka.

Autoimuninė liga

- Retais atvejais gydymas Humira gali sukelti į vilkligę panašų sindromą. Susisiekitę su savo gydytoju, jei pasireikštų nepraeinantis nepaaiškinamas bęrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas ar nuovargis.

Vaikams ir paaugliams

- Vakcinacija: prieš pradędant vartoti Humira Jęsų vaikas, jeigu tai yra įmanoma, turi bęti paskiepytas visomis reikiamomis vakcinomis.

Kiti vaistai ir Humira

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dęl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Dėl padidėjusios sunkios infekcijos rizikos Humira negalima vartoti su vaistais, kuriuose yra šių veikliųjų medžiagų:

- anakinros
- abatacepto.

Humira galima vartoti kartu su:

- metotreksatu
- tam tikrais ligą modifikuojančiais antireumatiniais vaistais (pavyzdžiui, sulfasalazinu, hidroksichlorokvinu, leflunomidu ir injekciniais aukso preparatais)
- steroidiniais vaistais ar skausmą malšinančiais vaistais, įskaitant nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU).

Jei kiltų klausimų, kreipkitės į gydytoją.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- Vartodama Humira 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 Humira vartoti galima, tik jei yra būtina.
- Remiantis nėščių moterų tyrimu, lyginant nėštumo metu vartojusias Humira moteris ir tas, kurios sirgo tokia pat liga ir Humira nevartojo, didesnės apsigimimų rizikos nepastebėta.
- Humira galima vartoti žindymo laikotarpiu.
- Jeigu vartojate Humira 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 Humira. Daugiau informacijos apie vakcinas žr. skyriuje „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Humira gali nežymiai paveikti gebėjimą vairuoti, važiuoti dviračiu ar valdyti mechanizmus. Jausmas, kad sukasi kambarys, ir regos sutrikimai gali atsirasti pavartojus Humira.

Humira sudėtyje yra polisorbato

Kiekvienoje šio vaisto 80 mg dozėje yra 0,8 mg polisorbato 80. Polisorbitai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti Humira

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojamos Humira dozės kiekvienai patvirtintai indikacijai pateiktos toliau lentelėje. Jeigu Jums reikia kitokios dozės, gydytojas gali skirti kitokio stiprumo Humira.

Reumatoidinis artritas		
Amžius ar kūno masė	Kiek ir kaip dažnai vartoti?	Pastabos
Suaugusieji	40 mg kas antrą savaitę	Esant reumatoidiniam artritui ir vartojant Humira toliau tęsiamas gydymas metotreksatu. Jei Jūsų gydytojas nuspręs, kad

		metotreksatas netinka, Humira gali būti vartojamas vienas. Jei sergate reumatoidiniu artritu ir gydymo Humira metu nevartojate metotreksato, Jūsų gydytojas gali nuspręsti, kad turite vartoti po 40 mg Humira kiekvieną savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.
--	--	--

Plokštelinė psoriazė		
Amžius ar kūno masė	Kiek ir kaip dažnai vartoti?	Pastabos
Suaugusieji	Pradinė dozė yra 80 mg (viena 80 mg injekcija), vėliau skiriant po 40 mg kas antrą savaitę, pradedant praėjus savaitei laiko nuo pradinės dozės.	Jeigu Jūsų atsakas į gydymą nepakankamas, gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kiekvieną savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

Supūliavęs hidradenitas		
Amžius ar kūno masė	Kiek ir kaip dažnai vartoti?	Pastabos
Suaugusieji	Pradinė dozė yra 160 mg (dvi 80 mg injekcijos per parą arba po vieną 80 mg injekciją per parą dvi paras iš eilės) po dviejų savaitių skiriant 80 mg dozę (viena 80 mg injekcija). Po kitų dviejų savaitių gydymas tęsiamas vartojant po 40 mg dozę kas savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę, taip kaip paskirta gydytojo.	Rekomenduojama kasdien ant pažeistų vietų vartoti antiseptinį pavilgą.
12–17 metų paaugliai, sveriantys 30 kg ir daugiau	Pradinė 80 mg dozė (viena 80 mg injekcija), po to po 40 mg kas antrą savaitę, pradedant praėjus savaitei laiko.	Jeigu Jūsų atsakas į gydymą Humira 40 mg kas antrą savaitę nepakankamas, gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kiekvieną savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę. Rekomenduojama kasdien ant pažeistų vietų vartoti antiseptinį pavilgą.

Krono liga		
Amžius ar kūno masė	Kiek ir kaip dažnai vartoti?	Pastabos
6–17 metų vaikai, paaugliai ir suaugusieji, sveriantys 40 kg ir daugiau	Pradinė dozė yra 80 mg (viena 80 mg injekcija), po dviejų savaitių skiriant 40 mg. Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, Jūsų gydytojas gali paskirti pradinę dozę 160 mg (dvi 80 mg injekcijos per parą, arba viena 80 mg injekcija per parą dvi paras iš eilės), po	Jūsų gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kiekvieną savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.

	dviejų savaitių skiriant 80 mg (viena 80 mg injekcija). Vėliau įprastinė dozė yra po 40 mg kas antrą savaitę.	
6–17 metų vaikai ir paaugliai bei suaugusieji, sveriantys mažiau kaip 40 kg	Pradinė dozė yra 40 mg, po dviejų savaitių skiriant 20 mg. Jeigu reikia greitesnio atsako į gydymą, Jūsų gydytojas gali paskirti pradinę dozę 80 mg (viena 80 mg injekcija), po dviejų savaitių skiriant 40 mg. Vėliau įprastinė dozė yra po 20 mg kas antrą savaitę.	Jūsų gydytojas gali padidinti dozės skyrimo dažnį po 20 mg kiekvieną savaitę.

Opinis kolitas		
Amžius ar kūno masė	Kiek ir kaip dažnai vartoti?	Pastabos
Suaugusieji	Pradinė dozė yra 160 mg (dvi 80 mg injekcijos per vieną parą arba viena 80 mg injekcija per parą dvi paras iš eilės), vėliau skiriant 80 mg (viena 80 mg injekcija) po dviejų savaitių. Vėliau įprastinė dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.	Jūsų gydytojas gali padidinti dozę iki 40 mg kiekvieną savaitę arba 80 mg kas antrą savaitę.
Vaikai ir paaugliai nuo 6 metų, sveriantys mažiau kaip 40 kg	Pradinė dozė yra 80 mg (viena 80 mg injekcija), po dviejų savaitių skiriama 40 mg (viena 40 mg injekcija). Vėliau įprasta dozė yra 40 mg kas antrą savaitę.	Turite vartoti Humira savo įprastą dozę, netgi kai sueina 18 metų.
Vaikai ir paaugliai nuo 6 metų, sveriantys 40 kg arba daugiau	Pirma dozė yra 160 mg (dvi 80 mg injekcijos per vieną parą arba viena 80 mg injekcija per parą dvi paras iš eilės), po dviejų savaitių skiriama 80 mg (viena 80 mg injekcija). Vėliau įprasta dozė yra 80 mg kas antrą savaitę.	Turite vartoti Humira savo įprastą dozę, netgi kai sueina 18 metų.

Neinfekcinis uveitas		
Amžius ar kūno masė	Kiek ir kaip dažnai vartoti?	Pastabos
Suaugusieji	Pradinė dozė yra 80 mg (viena 80 mg injekcija), vėliau skiriant 40 mg kas antrą savaitę, pradedant praėjus vienai savaičiai po pradinės dozės.	Vartojant Humira galima toliau tęsti kortikosteroidų ar kitų imuninę sistemą veikiančių vaistų vartojimą. Humira taip pat galima vartoti vieną.
Vyresni kaip 2 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys mažiau kaip 30 kg	20 mg kas antrą savaitę	Jūsų gydytojas gali skirti 40 mg pradinę dozę, kuri gali būti vartojama likus savaičiai iki

		įprastinės 20 mg dozės kas antrą savaitę vartojimo pradžios. Humira rekomenduojamas vartoti kartu su metotreksatu.
Vyresni kaip 2 metų vaikai ir paaugliai, sveriantys 30 kg ir daugiau	40 mg kas antrą savaitę	Jūsų gydytojas gali skirti 80 mg pradinę dozę, kuri gali būti vartojama likus savaitei iki įprastinės 40 mg dozės kas antrą savaitę vartojimo pradžios. Humira rekomenduojamas vartoti kartu su metotreksatu.

Vartojimo metodas ir būdas

Humira vartojamas leidžiant po oda (poodinė injekcija).

Išsamūs nurodymai, kaip susileisti Humira, pateikiami 7 skyriuje „Humira injekcija“.

Ką daryti pavartojus per didelę Humira dozę?

Jei atsitiktinai Humira susileidote dažniau, negu Jums nurodė gydytojas ar vaistininkas, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar vaistininką ir pasakykite, kad pavartojote per daug vaisto. Visada su savimi pasiimkite vaisto išorinę dėžutę, net jei ji tuščia.

Pamiršus pavartoti Humira

Jei pamiršote susileisti vaistą, kitą Humira dozę susileiskite iš karto prisiminę. Kitą dozę susileiskite tą dieną, kuri nustatyta pagal pradinį dozavimo režimą, neatsižvelgdami į tai, kad buvote pamiršę dozę.

Nustojus vartoti Humira

Jeigu nusprendėte nutraukti Humira vartojimą, aptarkite tai su savo gydytoju. Nutraukus gydymą gali vėl pasireikšti Jūsų simptomai.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Dauguma šių reiškinių yra nesunkūs ar vidutinio sunkumo. Tačiau kai kurie jų gali būti sunkūs ir juos reikia gydyti. Šalutinis poveikis gali atsirasti mažiausiai iki 4 mėnesių po paskutiniosios Humira injekcijos.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote

- sunkų bėrimą, dilgėlinę ar kitus alerginės reakcijos požymius
- patinusį veidą, plaštakas, pėdas
- pasunkėjusį kvėpavimą, rijimą
- dusulį, pasireiškiantį fizinio aktyvumo metu arba gulantis, arba tinstant pėdoms

Kuo greičiau pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote kurį nors iš toliau išvardytų požymių

- infekcijos požymių, pvz., karščiavimą, negalavimą, žaizdas, dantų problemas, deginimą šlapinantis
- silpnumo ar nuovargio pojūtį
- kosulį
- dilgčiojimą
- tirpimą
- dvejinimąsi akyse
- rankų ar kojų silpnumą
- guzelį ar atvirą žaizdą, kuri neužgyja
- požymių ir simptomų, leidžiančių manyti apie kraujo ligas: užsitęsusį karščiavimą, mėlynių atsiradimą, kraujavimą, blyškumą

Aukščiau išvardyti požymiai gali būti žemiau išvardyto šalutinio poveikio, pastebėto vartojant Humira, požymiai.

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 uždegimą, pneumoniją)
- galvos skausmas
- pilvo skausmas
- pykinimas ir vėmimas
- bėrimas
- 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 ertmės infekcijos (įskaitant dantų infekcijas ir burnos opas)
- lytinių takų infekcijos
- šlapimo takų infekcijos
- grybelinės infekcijos
- sąnarių infekcijos
- gerybiniai augliai
- odos vėžys
- alerginės reakcijos (įskaitant sezonines alergijas)
- dehidratacija
- nuotaikos svyravimai (įskaitant depresiją)
- nerimas
- miego sutrikimas
- jutimų sutrikimai, tokie kaip dilgčiojimas, diegimas ar tirpimas
- migrena
- nervinių šaknelių užspaudimas (įskaitant nugaros apatinės dalies skausmą ir kojų skausmą)
- regėjimo sutrikimai
- akių uždegimas
- akių vokų uždegimas ir akių tinimas
- *vertigo* (galvos svaigimo ar sukimosi pojūtis)
- greito širdies plakimo jautimas
- aukštas kraujo spaudimas
- karščio pylimas
- hematomos (kraujo susikaupimas ne kraujagyslėje)

- kosulys
- astma
- dusulys
- kraujavimas iš virškinimo trakto
- dispepsija (nevirškinimas, pilvo pūtimas, rėmuo)
- gastroezofaginio reflukso liga
- sausumo sindromas (įskaitant akių ir burnos sausumą)
- niežulys
- niežtintis bėrimas
- kraujosruvos
- odos uždegimas (toks kaip egzema)
- kojų ir rankų nagų lūžinėjimas
- padidėjęs prakaitavimas
- plaukų slinkimas
- naujai atsiradusi psoriazė ar psoriazės paūmėjimas
- raumenų spazmai
- kraujas šlapime
- inkstų problemos
- krūtinės skausmas
- edema (patinimas)
- karščiavimas
- trombocitų kiekio sumažėjimas, dėl ko padidėja kraujavimo ar mėlynių rizika
- sutrikęs gijimas

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- oportunistinės infekcijos (įskaitant tuberkuliozę ir kitas infekcijas, atsirandančias, kai sumažėja atsparumas ligoms)
- neurologinės infekcijos (įskaitant virusinį meningitą)
- akių infekcijos
- bakterinės infekcijos
- divertikulitas (storosios žarnos uždegimas ir infekcija)
- vėžys
- vėžys, pažeidžiantis limfinę sistemą
- melanoma
- imuninės sistemos sutrikimai, kurie gali pažeisti plaučius, odą ir limfmazgius (dažniausiai pasireiškiantys kaip sarkoidozė)
- vaskulitas (kraujagyslių uždegimas)
- tremoras (drebulys)
- neuropatija (nervų sutrikimas)
- insultas
- klausos netekimas, zvimbimas ausyse
- nereguliaraus širdies plakimo, lyg dingtų smūgis, jutimas
- širdies problemos, dėl kurių gali pasidaryti sunku kvėpuoti ar pradėti tinti kulkšnys
- miokardo infarktas
- didžiųjų kraujagyslių sienelių išsiplėtimas, venų uždegimas ir trombozė, kraujagyslių užsikimšimas
- plaučių ligos, dėl kurių gali būti sunku kvėpuoti (įskaitant uždegimą)
- plaučių embolija (plaučių arterijos užsikimšimas)
- skystis pleuroje (nenormalus skysčių kaupimasis pleuroje)
- kasos uždegimas, dėl kurio gali atsirasti stiprūs nugaros ir pilvo skausmai
- sunkumas ryjant
- veido edema (veido patinimas)
- tulžies pūslės uždegimas, tulžies akmenligė

- kepenų suriebėjimas
- naktinis prakaitavimas
- randai
- nenormalus raumenų irimas
- sisteminė raudonoji vilkligė (įskaitant odos, širdies, plaučių, sąnarių ir kitų organų sistemų uždegimą)
- miego sutrikimai
- impotencija
- uždegimai

Reti (gali pasireikšti 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)
- širdies darbo sustojimas
- plaučių fibrozė (plaučių audinio surandėjimas)
- žarnyno perforacija (skylė žarnoje)
- hepatitas
- hepatito B reaktyvacija
- autoimuninis hepatitas (savo organizmo imuninės sistemos sukeltas kepenų uždegimas)
- odos vaskulitas (odos kraujagyslių uždegimas)
- *Stevens-Johnson* sindromas (ankstyvieji simptomai yra: negalavimas, karščiavimas, galvos skausmas ir bėrimas)
- veido edema (veido patinimas), susijęs su alergine reakcija
- daugiaformė eritema (uždegiminis odos bėrimas)
- į vilkligę panašus sindromas
- angioneurozinė edema (lokalus odos patinimas)
- lichenoidinė odos reakcija (rausvai violetinis, niežtintis odos bėrimas)

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

- hepatospleninė T-ląstelių limfoma (retas kraujo vėžys, dažniausiai mirtina liga)
- Merkelio ląstelių karcinoma (odos vėžio rūšis)
- Kapoši sarkoma – retos rūšies vėžys, kuriuo susergama užsikrėtus žmogaus pūslelinės (*herpes*) – 8 virusu. Kapoši sarkoma dažniausiai pasireiškia kaip rausvi odos pažeidimai
- kepenų nepakankamumas
- būklės, vadinamos dermatomiozitu, pablogėjimas (pasireiškia odos bėrimu su kartu pasireiškiančiu raumenų silpnumu)
- padidėjęs kūno svoris (daugumos pacientų svorio padidėjimas buvo mažas).

Kai kurie šalutiniai poveikiai, stebėti vartojant Humira, gali būti besimptomiai ir gali būti nustatyti tik atlikus kraujo tyrimus. Įskaitant šiuos:

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- mažas baltųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje
- mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje
- lipidų kiekio kraujyje padidėjimas
- padidėjęs kepenų fermentų kiekis

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- didelis baltųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje
- mažas trombocitų kiekis kraujyje
- padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje
- nenormalus natrio kiekis kraujyje
- mažas kalcio kiekis kraujyje
- mažas fosfatų kiekis kraujyje
- didelis gliukozės kiekis kraujyje
- didelis laktatdehidrogenazės kiekis kraujyje
- autoantikūnai randami kraujyje
- mažas kalio kiekis kraujyje

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- padidėjęs bilirubino kiekis (kepenų tyrimas iš kraujo)

Reti (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1000 žmonių)

- mažas baltųjų, raudonųjų kraujo kūnelių ir trombocitų kiekis kraujyje

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Humira

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės / lizdinės plokštelės / dėžutės po „EXP“ („Tinka iki“) nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

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

Kitos galimos laikymo sąlygos:

Kai yra reikalinga (pvz., kai Jūs keliaujate), vienas Humira užpildytas švirkštiklis gali būti laikomas kambario temperatūroje (iki 25 °C) daugiausia 14 dienų – užtikrinkite, kad jis būtų apsaugotas nuo šviesos. Kai išimtas iš šaldytuvo švirkštiklis laikomas kambario temperatūroje, jis **privalo būti sunaudotas per 14 dienų arba turi būti išmestas**, net ir tuo atveju, jei jis vėl buvo įdėtas į šaldytuvą.

Jūs turite užsirašyti datą, kada švirkštiklis pirmą kartą buvo išimtas iš šaldytuvo, bei datą, kada švirkštas turi būti išmestas.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite gydytojo arba vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Humira sudėtis

Veiklioji medžiaga yra adalimumabas.

Pagalbinės medžiagos yra manitolis, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

Humira užpildyto švirkštiklio išvaizda ir jo pakuotės turinys

Humira 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje tiekiamas kaip sterilus 80 mg adalimumabo tirpalas, ištirpintas 0,8 ml tirpalo.

Humira užpildytas švirkštiklis yra vienkartinio naudojimo pilkos ir tamsiai violetinės spalvos švirkštiklis, kuriame yra stiklinis švirkštas su Humira. Yra du gaubteliai – vienas pilkas, pažymėtas „1“, kitas tamsiai violetinis, pažymėtas „2“. Švirkštiklio šonuose yra po vieną langelį, pro kuriuos matosi švirkšte esantis Humira tirpalas.

Humira užpildytas švirkštiklis yra tiekiamas pakuotėmis, kuriose yra:

- 1 užpildytas švirkštiklis, skirtas naudoti pacientui, ir 2 alkoholiu suvilgyti tamponai (1 atsarginis);
- 3 užpildyti švirkštikliai, skirti naudoti pacientui, ir 4 alkoholiu suvilgyti tamponai (1 atsarginis).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Humira gali būti tiekiamas flakone, užpildytame švirkšte ir (arba) užpildytame švirkštiklyje.

Registruotojas

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

Gamintojas

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Danmark

AbbVie A/S
Tlf.: +45 72 30-20-28

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Nederland

AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige

AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.

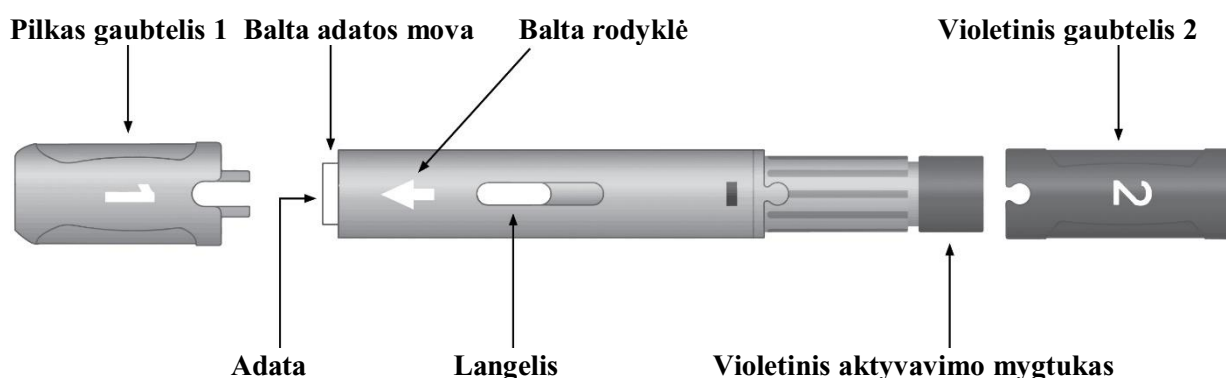
Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

Norėdami pasiklausti lapelio teksto ar gauti lapelio kopiją <Brailio raštu>, <dideliu šriftu> ar <įgarsintą>, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

7. Humira injekcija

- Toliau pateikiami nurodymai, kaip pačiam atlikti poodinę Humira injekciją naudojant užpildytą švirkštiklį. Pirmiausiai atidžiai perskaitykite visus nurodymus ir nuosekliai jų laikykitės.
- Gydytojas, slaugytojas ar vaistininkas išmokys, kaip pačiam susileisti vaisto.
- Nesistenkite susileisti vaisto patys, kol nesate tikri, kad supratote, kaip paruošti ir leisti vaistą.
- Tik gerai išmokę, vaisto galite susileisti patys arba jį gali suleisti kitas asmuo, pvz., šeimos narys arba draugas.
- Vieną užpildytą švirkštiklį naudokite tik vienai injekcijai.

Humira užpildytas švirkštiklis



Nenaudokite užpildyto švirkštiklio ir susisiekite su savo gydytoju ar vaistininku, jeigu

- skystis drumstas, pasikeitusi jo spalva ar jame yra darinių ar dalelių
- tinkamumo laikas (EXP) jau pasibaigęs
- skystis buvo užšaldytas ar paliktas tiesioginių saulės spindulių apšviestoje vietoje
- užpildytas švirkštiklis buvo numestas ar suspaustas

Nenuimkite gaubtelių iki pat injekcijos. Humira laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

1 ŽINGSNIS

Išimkite Humira iš šaldytuvo.

Palikite Humira kambario temperatūroje **15 – 30 minučių** iki injekcijos.

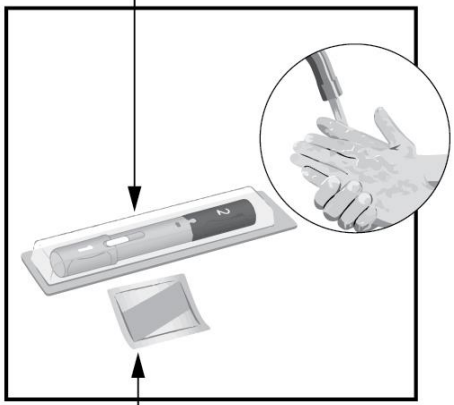
- **Nenuimkite** Pilko ar Tamsiai violetinio gaubtelio, kol Humira sušils iki kambario temperatūros
- **Nešildykite** Humira jokiais kitais būdais. Pavyzdžiui, **nešildykite** mikrobangų krosnelėje ar karštame vandenyje

2 ŽINGSNIS

Švirkštiklis

Patikrinkite tinkamumo laiką (EXP). **Nenaudokite** užpildyto švirkštiklio, jei tinkamumo laikas (EXP) pasibaigęs.

Ant švaraus lygaus paviršiaus pasidėkite



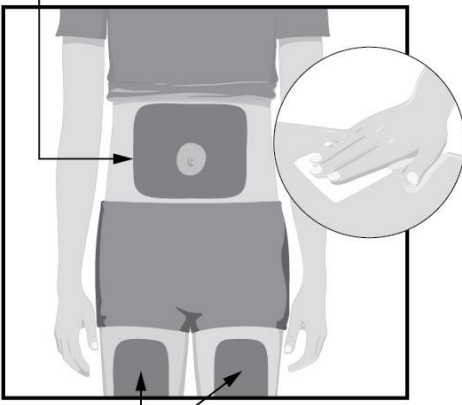
Tamponas

- 1 vienkartinį užpildytą švirkštiklį ir
- 1 alkoholiu suvilgytą tamponą

Nusiplaukite ir nusausinkite rankas.

3 ŽINGSNIS

Vietos injekcijai



Vietos injekcijai

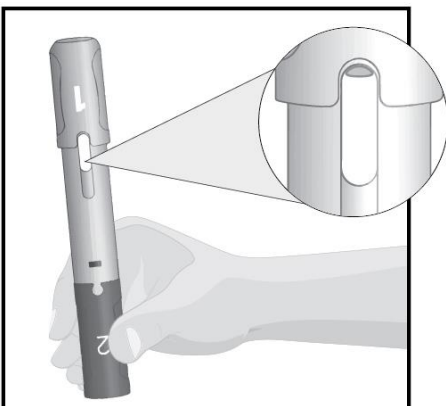
Pasirinkite vietą injekcijai:

- Priekinėje šlaunies dalyje ar
- Ant pilvo, bent 5 cm atstumu nuo bambos
- Bent 3 cm atstumu nuo paskutinės injekcijos vietos

Alkoholiu suvilgytu tamponu sukamaisiais judesiais nuvalykite injekcijos vietą.

- **Nešvirkškite** per drabužius
- **Nešvirkškite** į skausmingą, pamėlusią, raudoną, sukiėtėjusią, surandėjusią, su strijomis odą ar vietas, kur yra psoriazinių plokštelių

4 ŽINGSNIS



Laikykite užpildytą švirkštiklį Pilku gaubtelio aukštyne.

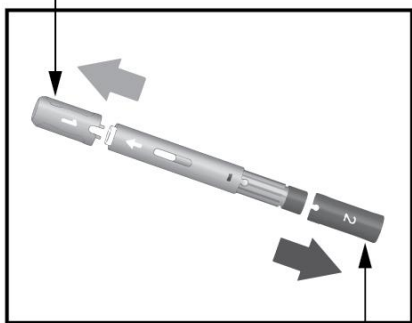
Patikrinkite langelį.

- Normalu langelyje matyti 1 ar daugiau burbuliukų
- Įsitikinkite, kad skystis skaidrus ir bespalvis
- Užpildyto švirkštiklio **nenaudokite**, jei skystis drumstas ar jame yra dalelių
- Užpildyto švirkštiklio **nenaudokite**, jei jis buvo nukritęs ar suspaustas

5 ŽINGSNIS

1 gaubtelis

Nuimkite Pilką 1 gaubtelį. Gaubtelį išmeskite. **Nedėkite** gaubtelio atgal.



2 gaubtelis

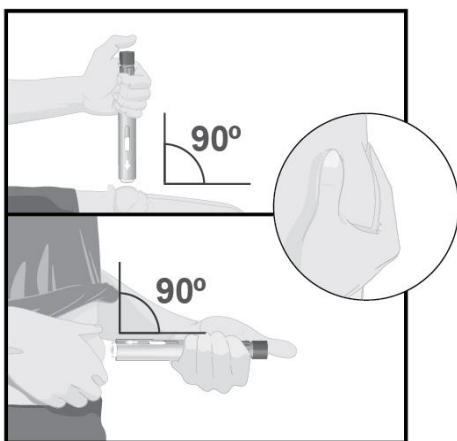
- Patikrinkite, ar kartu su gaubteliu nusiėmė mažas juodas švirkšto adatos dangtelis
- Normalu matyti kelis lašus skysčio, išbėgančius iš adatos

Nuimkite Violetinį 2 gaubtelį. Gaubtelį išmeskite. **Nedėkite** gaubtelio atgal.

Dabar užpildytas švirkštiklis paruoštas naudoti.

Apsukite užpildytą švirkštiklį taip, kad balta rodyklė rodytų į injekcijos vietą.

6 ŽINGSNIS



Suspauskite odą injekcijos vietoje, kad ji iškiltų ir tvirtai laikykite, kol injekcija bus baigta.

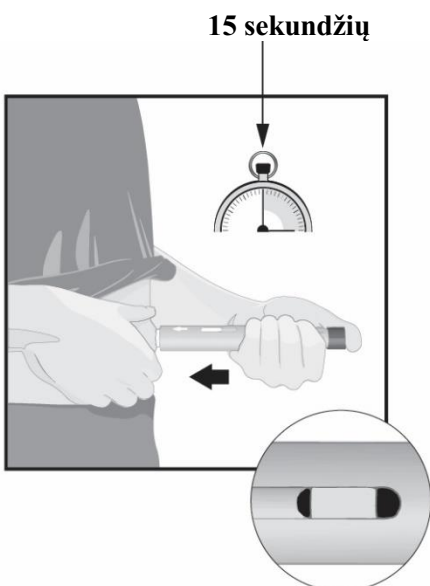
Nukreipkite baltą rodyklę į injekcijos vietą (šlaunį ar pilvą).

Baltą adatos movą pridėkite statmenai injekcijos vietai (**90° kampu**).

Užpildytą švirkštiklį laikykite taip, kad matytumėte langelį.

Nespauskite violetinio aktyvavimo mygtuko, kol nebūssite pasiruošę švirkšti.

7 ŽINGSNIS



15 sekundžių

Prieš pradėdami injekciją, **tvirtai prispauskite** užpildytą švirkštiklį prie injekcijos vietos. **Spauskite toliau** tam, kad injekcijos metu užpildytas švirkštiklis nenukryptų nuo odos.

Paspauskite violetinį aktyvavimo mygtuką ir lėtai suskaičiuokite **15** sekundžių.

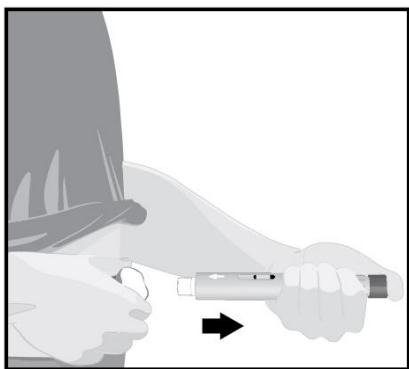
- Garsus „klik“ garsas praneš apie injekcijos pradžią
- **Toliau tvirtai spauskite** užpildytą švirkštiklį prie injekcijos vietos, kol injekcija bus baigta.

Injekcija baigta, kai geltonas indikatorius liaujasi judėjęs.

8 ŽINGSNIS

Kai injekcija baigta, lėtai atitraukite užpildytą švirkštiklį nuo odos. Adatos galiukas pasislėps baltoje adatos movoje.

- Nedidelis skysčio kiekis injekcijos vietoje yra normalu



Jei injekcijos vietoje pasirodo daugiau nei keli lašai skysčio, susisiekite su gydytoju, slaugytoju ar vaistininku.

Atlikus injekciją ant injekcijos vietos odos uždėkite gumulėlį vatos ar tvarščio.

- **Netrinkite**
- Normalu, kad injekcijos vieta šiek tiek pakraujuoja

9 ŽINGSNIS

Panaudotą užpildytą švirkštiklį išmeskite į specialią atliekų talpyklę, kaip nurodė gydytojas, slaugytojas ar vaistininkas.

- **Negalima** užpildyto švirkštiklio mesti į perdirbamas atliekas ar buitines šiukšles
- Užpildytus švirkštikius **visada** laikykite specialioje atliekų talpyklėje, vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

Gaubtelius, alkoholiu suvilgytą tamponą, vatos gumulėlį ar tvarstį, lizdinę plokštelę ir pakuotę galima išmesti su buitinėmis šiukšlėmis.