

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Amsparity 20 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā 0,4 ml vienas devas pilnšļircē ir 20 mg adalimumaba (*adalimumabum*).

Adalimumabs ir cilvēka rekombinēta monoklonāla antivielas, kas iegūta Ķīnas kāmjū olnīcu šūnās.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Amsparity 20 mg šķīdums injekcijām satur 0,08 mg polisorbāta 80 katrā 0,4 ml vienas devas pilnšļircē, kas atbilst 0,2 mg/ml polisorbāta 80.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Dzidrs, bezkrāsains vai ļoti gaiši brūns šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Juvenīlais idiopātiskais artrīts

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts

Amsparity kombinācijā ar metotreksātu ir indicēts aktīva poliartikulāra juvenīla idiopātiska artrīta ārstēšanai pacientiem no 2 gadu vecuma, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz vienu vai vairākiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (SMPRL). Amsparity var lietot monoterapijas veidā, ja ir metotreksāta nepanesamība vai ja ārstēšanas turpināšana ar metotreksātu nav piemērota (informāciju par monoterapijas efektivitāti skatīt 5.1. apakšpunktā). Pētījumi par adalimumaba lietošanu pacientiem līdz 2 gadu vecumam nav veikti.

Ar entezītu saistīts artrīts

Amsparity indicēts aktīva ar entezītu saistīta artrīta ārstēšanai pacientiem no 6 gadu vecuma, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju vai kuriem ir šādas terapijas nepanesamība (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Perēkļainā psoriāze bērniem

Amsparity indicēts smagas hroniskas perēkļainās psoriāzes ārstēšanai pusaudžiem un bērniem no 4 gadu vecuma, kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija vai kuri nav piemēroti lokālai terapijai un fototerapijai.

Krona slimība bērniem

Amsparity indicēts vidēji smagas vai smagas aktīvas Krona slimības ārstēšanai pediatriem pacientiem (no 6 gadu vecuma), kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz standarta terapiju,

tai skaitā primāru uztura terapiju, kortikosteroīdiem un/vai imūnmodulatoriem, vai kuriem ir šādas terapijas nepanesamība vai tā ir kontrindicēta.

Uveīts bērniem

Amsparity ir indicēts hroniska, neinfekcioza acs priekšējās kameras uveīta ārstēšanai pediatriskiem pacientiem no 2 gadu vecuma, kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju vai kuri to nepanes, vai kuriem tradicionālā terapija nav piemērota.

4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Amsparity ir jāuzsāk un jāuzrauga ārstiem speciālistiem ar pieredzi tādu slimību diagnosticēšanā un ārstēšanā, kurām ir indicētas Amsparity. Pirms Amsparity terapijas uzsākšanas oftalmologiem ieteicams konsultēties ar atbilstošu speciālistu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ar Amsparity ārstētiem pacientiem jāizsniedz pacienta atgādinājuma kartīte.

Ja ārsts uzskata par piemērotu, pēc pareizas injekcijas tehnikas apguves un ar nepieciešamo medicīnisko uzraudzību, pacienti paši var sev injicēt Amsparity.

Ārstēšanas laikā ar Amsparity jāizvēlas optimālas citas vienlaicīgi lietotas terapijas zāļu (piemēram, kortikosteroīdu un/vai imūnmodulējošo līdzekļu) devas.

Devas

Pediatriskā populācija

Juvenīls idiopātisks artrīts

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts no 2 gadu vecuma

Ieteicamā Amsparity deva pacientiem ar poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu no 2 gadu vecuma ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 1. tabulu). Amsparity ievada katru otro nedēļu subkutānas injekcijas veidā.

1. tabula. Amsparity devas pacientiem ar poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu

Pacienta ķermeņa masa	Devu shēma
No 10 kg līdz < 30 kg	20 mg katru otro nedēļu
≥ 30 kg	40 mg katru otro nedēļu

Pieejamie dati liecina, ka klīniskā atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 12 ārstēšanas nedēļu laikā. Pacientam, kuram nav bijusi atbildes reakcija šajā periodā, terapijas turpināšana ir rūpīgi jāizvērtē.

Adalimumabs nav piemērots lietošanai pacientiem līdz 2 gadu vecumam šīs indikācijas gadījumā.

Atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām var būt pieejamas cita stipruma un veida Amsparity zāļu formas.

Ar entezītu saistīts artrīts

Pacientiem no 6 gadu vecuma, kuriem ir ar entezītu saistīts artrīts, Amsparity ieteicamā deva ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 2. tabulu). Amsparity ievada katru otro nedēļu subkutānas injekcijas veidā.

2. tabula. Amsparity deva pacientiem, kuriem ir ar entezītu saistīts artrīts

Pacienta ķermeņa masa	Devu shēma
-----------------------	------------

No 15 kg līdz < 30 kg	20 mg katru otro nedēļu
≥ 30 kg	40 mg katru otro nedēļu

Adalimumabs nav pētīts ar entezītu saistīta artrīta pacientiem, kas jaunāki par 6 gadiem.

Atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām var būt pieejamas cita stipruma un veida Amsparity zāļu formas.

Perēklainā psoriāze bērniem

No 4 līdz 17 gadus veciem pacientiem ar perēklaino psoriāzi Amsparity ieteicamā deva ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 3. tabulu). Amsparity ievada subkutānas injekcijas veidā.

3. tabula. Amsparity deva pediatriiskajiem pacientiem ar perēklaino psoriāzi

Pacienta ķermeņa masa	Devu shēma
No 15 kg līdz < 30 kg	Sākotnējā deva ir 20 mg, pēc tam pa 20 mg katru otro nedēļu, sākot ar vienu nedēļu pēc sākotnējās devas ievadīšanas.
≥ 30 kg	Sākotnējā deva ir 40 mg, pēc tam pa 40 mg katru otro nedēļu, sākot ar vienu nedēļu pēc sākotnējās devas ievadīšanas.

Pacientiem, kuriem 16 nedēļu laikā nav atbildes reakcijas, terapijas turpināšana ir rūpīgi jāizvērtē.

Ja ir indicēta atkārtota ārstēšana ar Amsparity, jāievēro augstāk minētās devas un ārstēšanas ilgums.

Adalimumaba drošums pediatriiskajiem pacientiem ar perēklaino psoriāzi tika vērtēts vidēji 13 mēnešus.

Adalimumabs nav piemērots lietošanai bērniem līdz 4 gadu vecumam šīs indikācijas gadījumā.

Atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām var būt pieejamas cita stipruma un veida Amsparity zāļu formas.

Krona slimība bērniem

No 6 līdz 17 gadus veciem pacientiem ar Krona slimību Amsparity ieteicamā deva ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 4. tabulu). Amsparity ievada subkutānas injekcijas veidā.

4. tabula. Amsparity deva pediatriiskajiem pacientiem ar Krona slimību

Pacienta ķermeņa masa	Indukcijas deva	Balstdeva, sākot ar 4. nedēļu
< 40 kg	40 mg 0. nedēļā un 20 mg 2. nedēļā Ja nepieciešama straujāka atbildes reakcija, var lietot tālāk norādītās devas, tomēr jāņem vērā, ka pēc lielākas indukcijas devas lietošanas var paaugstināties nevēlamu blakusparādību risks. 80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā	20 mg katru otro nedēļu

≥ 40 kg	80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā Ja nepieciešama straujāka atbildes reakcija, var lietot tālāk norādītās devas, tomēr jāņem vērā, ka pēc lielākas indukcijas devas lietošanas var paaugstināties nevēlamu blakusparādību risks. 160 mg 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā	40 mg katru otro nedēļu
---------	--	-------------------------

Pacientiem, kuriem ir nepietiekama atbildes reakcija, var palīdzēt devas palielināšana:

- < 40 kg: 20 mg katru nedēļu;
- ≥ 40 kg: 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Ja pacientam nav atbildes reakcijas līdz 12. nedēļai, turpmāka ārstēšana rūpīgi jāapsver.

Adalimumabs nav piemērots lietošanai bērniem līdz 6 gadu vecumam šīs indikācijas gadījumā.

Atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām var būt pieejamas cita stipruma un veida Amsparity zāļu formas.

Uveīts bērniem

Pediatriskajiem pacientiem no 2 gadu vecuma, kuriem ir uveīts, Amsparity ieteicamā deva ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 5. tabulu). Amsparity ievada subkutānas injekcijas veidā.

Pieredzes par adalimumaba lietošanu monoterapijā bez vienlaicīgas metotreksāta terapijas pediatriskiem pacientiem ar uveītu nav.

5. tabula. Amsparity deva pediatriskajiem pacientiem ar uveītu

Pacienta ķermeņa masa	Devu shēma
< 30 kg	20 mg katru otro nedēļu kombinācijā ar metotreksātu
≥ 30 kg	40 mg katru otro nedēļu kombinācijā ar metotreksātu

Uzsākot ārstēšanu ar Amsparity, vienu nedēļu pirms balstterapijas uzsākšanas pacientiem, kuriem ķermeņa masa ir < 30 kg, var ievadīt vienu 40 mg lielu piesātinošu devu, bet pacientiem, kuriem ķermeņa masa ir ≥ 30 kg, var ievadīt vienu 80 mg lielu piesātinošu devu. Klīnisku datu par Amsparity piesātinošās devas izmantošanu bērniem < 6 gadu vecumam nav (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Adalimumabs nav piemērots lietošanai bērniem līdz 2 gadu vecumam šīs indikācijas gadījumā.

Pastāvīgas ilgstošas terapijas ieguvumu un risku ieteicams izvērtēt vienreiz gadā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām var būt pieejamas cita stipruma un veida Amsparity zāļu formas.

Nieru un/vai aknu darbības traucējumi

Adalimumaba lietošana šajās pacientu grupās nav pētīta. Ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

Amsparity lieto subkutānas injekcijas veidā. Pilns lietošanas apraksts sniegts lietošanas instrukcijā.

Amsparity ir pieejams arī citos stiprumos un zāļu formās.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Aktīva tuberkuloze vai citas smagas infekcijas, piemēram, sepse, un oportūnistiskas infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja (III/IV pakāpe pēc NYHA klasifikācijas) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Infekcijas

Pacienti, kuri lieto TNF antagonistus, ir vairāk pakļauti riskam saslimt ar smagām infekcijām. Traucētas plaušu funkcijas dēļ var paaugstināties infekciju attīstības risks. Tāpēc pirms ārstēšanas ar Amsparity, tās laikā, kā arī pēc tam pacienti rūpīgi jānovēro, vai neattīstās infekcijas, tai skaitā tuberkuloze. Adalimumaba izvadīšana var ilgt līdz četriem mēnešiem, tāpēc novērošana jāveic visu šo periodu.

Ārstēšanu ar Amsparity nedrīkst uzsākt pacientiem ar aktīvu infekciju, tai skaitā hronisku vai lokalizētu infekciju, kamēr tā nav kontrolēta. Pacientiem, kuriem bijusi saskare ar tuberkulozi, un pacientiem, kuri ceļojuši reģionos ar paaugstinātu tuberkulozes vai endēmiskās mikozes, piemēram, histoplazmozes, kokcidioidomikozes vai blastomikozes, risku, pirms ārstēšanas uzsākšanas jāapsver Amsparity terapijas risks un ieguvumi (skatīt *Citas oportūnistiskas infekcijas*).

Pacienti, kuriem ārstēšanas laikā ar Amsparity attīstās jauna infekcija, rūpīgi jānovēro un viņiem jāveic pilnīga diagnostiska izmeklēšana. Amsparity lietošana jāpārtrauc, ja pacientam attīstās jauna smaga infekcija vai sepse, un jāuzsāk atbilstoša antibakteriāla vai pretsēnīšu terapija līdz brīdim, kad infekcija ir kontrolēta. Ārstam jābūt piesardzīgam, apsverot Amsparity lietošanu pacientiem ar recidivējošu infekciju anamnēzē vai pastāvot citiem apstākļiem, kas var radīt noslieci uz infekciju attīstību, tai skaitā vienlaicīga imūnsupresīvu līdzekļu lietošana.

Nopietnas infekcijas

Pacientiem, kuri saņēmuši adalimumabu, ziņots par nopietnām infekcijām, ieskaitot sepsi bakteriālas, mikobakteriālas, invazīvas sēnīšu, parazītu, vīrusu vai citas oportūnistiskas infekcijas, piemēram, listerioze, legioneloze un pneimocistoze.

Citas klīniskajos pētījumos novērotās smagās infekcijas bija pneimonija, pielonefrīts, septisks artrīts un septicēmija. Ziņots par hospitalizāciju vai letālu iznākumu saistībā ar infekcijām.

Tuberkuloze

Ir bijuši ziņojumi par tuberkulozi, arī tās reaktivēšanos un jaunas slimības rašanos pacientiem, kuri saņēma adalimumabu. Ziņojumi ietvēra pulmonālas un ekstrapulmonālas (t.i., diseminētas) tuberkulozes gadījumus.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Amsparity visi pacienti jāpārbauda, vai viņiem nav aktīva vai neaktīva (latenta) tuberkulozes infekcija. Šai pārbaudei jāietver detalizēta pacienta tuberkulozes anamnēzes vai iespējamās iepriekšējās saskares ar cilvēkiem ar aktīvu tuberkulozi un iepriekš un/vai pašlaik veiktas

imūnsupresīvas terapijas medicīniska izvērtēšana. Visiem pacientiem jāveic atbilstoši skrīninga testi (t.i., tuberkulīna ādas tests un krūškurvja rentgenogramma) (jāievēro vietējie ieteikumi). Šo testu veikšanu un rezultātus ir ieteikts atzīmēt pacienta atgādinājuma kartītē. Atgādinām ārstiem par viltus negatīva tuberkulīna ādas testa rezultāta iespējamību, it īpaši smagi slimiem pacientiem vai pacientiem ar pavājinātu imunitāti.

Ja diagnosticēta aktīva tuberkuloze, Amsparity terapiju nedrīkst uzsākt (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Visos tālāk minētajos gadījumos ļoti rūpīgi jāvērtē terapijas ieguvuma un riska attiecība.

Ja ir aizdomas par latentu tuberkulozi, ir jākonsultējas ar ārstu, kuram ir pieredze tuberkulozes ārstēšanā.

Ja diagnosticēta latentā tuberkuloze, pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Amsparity jāsāk profilaktiska ārstēšana ar prettuberkulozes līdzekļiem saskaņā ar vietējiem ieteikumiem.

Prettuberkulozes profilaktiskas ārstēšanas nepieciešamība pirms Amsparity lietošanas sākšanas jāizvērtē arī pacientiem ar vairākiem vai nozīmīgiem tuberkulozes riska faktoriem, arī ja tuberkulozes pārbaudes tests ir negatīvs, un pacientiem ar latentu vai aktīvu tuberkulozi anamnēzē, kuriem nevar apstiprināt adekvātu ārstēšanas kursu.

Neraugoties uz tuberkulozes profilaktisku ārstēšanu, pacientiem, kas ārstēti ar adalimumabu, ir bijuši tuberkulozes reaktivācijas gadījumi. Dažiem pacientiem, kuriem iepriekš bija sekmīgi ārstēta aktīva tuberkuloze, ārstēšanas laikā ar adalimumabu tuberkuloze atkārtojās.

Pacientam jābūt informētam, ka jāmeklē medicīniskā palīdzība, ja ārstēšanas laikā ar Amsparity vai pēc tās rodas pazīmes/simptomi, kas liecina par tuberkulozes infekciju (piemēram, nepārejošs klepus, novājināšana/ķermeņa masas samazināšanās, nedaudz paaugstināta ķermeņa temperatūra, gurdums).

Citas oportūnistiskas infekcijas

Pacientiem, kuri saņem adalimumabu, ziņots par oportūnistiskām infekcijām, piemēram, invazīvām sēnīšu infekcijām. Ne vienmēr pacientiem, kuri lietoja TNF antagonistus, šīs infekcijas atklāja, tāpēc bija novēlota nepieciešamā ārstēšana, kas reizēm izraisīja nāvi.

Pacientiem, kuriem parādās tādas pazīmes un simptomi kā drudzis, savārgums, ķermeņa masas samazināšanās, svīšana, klepus, aizdusa un/vai plaušu infiltrāti, vai cita smaga sistēmiska slimība ar šoku vai bez tā, jāpārbauda invazīvas sēnīšu infekcijas diagnoze un Amsparity lietošana nekavējoties jāpārtrauc. Šiem pacientiem empīriskā pret-sēnīšu terapijas diagnoze un nozīmēšana jāuzsāk konsultējoties ar ārstu, kuram ir pieredze pacientu aprūpē ar invazīvām sēnīšu infekcijām.

B hepatīta reaktivācija

B hepatīta reaktivācija radās ar TNF antagonistu, tai skaitā adalimumabu ārstētiem pacientiem, kuri bija hroniski šī vīrusa (piemēram, pozitīvu virsmas antigēnu) nēsātāji. Dažos gadījumos bija letāls iznākums. Pacientiem pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Amsparity jāpārbauda, vai nav HBV infekcijas pazīmju. Pacientiem, kuriem bijuši pozitīvi B hepatīta infekcijas testa rezultāti, ieteicams konsultēties ar B hepatīta ārstēšanā pieredzējušu ārstu.

HBV nēsātāji, kuriem ir nepieciešama ārstēšana ar Amsparity, rūpīgi jānovēro visu ārstēšanas laiku un vairākus mēnešus pēc terapijas pabeigšanas, vai neparādās aktīvas HBV infekcijas pazīmes un simptomi. Nav pieejami adekvāti dati par tādu pacientu ārstēšanu, kuri ir HBV nēsātāji, ar pretvīrusu terapiju apvienojumā ar TNF antagonista terapiju, lai aizkavētu HBV infekcijas reaktivāciju. Pacientiem, kuriem rodas HBV reaktivācija, Amsparity lietošana ir jāpārtrauc un jāsāk efektīva pretvīrusu terapija ar atbilstošu atbalstošu ārstēšanu.

Neiroloģiski traucējumi

TNF antagonistu, tai skaitā adalimumaba, lietošana retos gadījumos bijusi saistīta ar centrālās nervu sistēmas demielinizējošas slimības, tai skaitā multiplās sklerozes un redzes nerva iekaisuma, un perifērās demielinizējošas slimības, tai skaitā Gijēna-Barē sindroma, klīnisko simptomu un/vai radiogrāfisko pierādījumu pirmreizēju rašanos vai pastiprināšanos. Ārstam jāievēro piesardzība, apsverot Amsparity lietošanu pacientiem ar iepriekš pastāvošiem vai nesen atklātiem demielinizējošiem centrālās vai perifērās nervu sistēmas traucējumiem; ja attīstās kāds no šiem traucējumiem, jāapsver Amsparity lietošanas pārtraukšana. Ir zināma acs vidusslāņa uveīta saistība ar demielinizējošiem centrālās nervu sistēmas traucējumiem. Pacientiem ar neinfekciozu vidusslāņa uveītu pirms Amsparity lietošanas uzsākšanas un regulāri terapijas laikā jāizvērtē nervu sistēmas stāvoklis, lai novērtētu jau esošus demielinizējošus centrālās nervu sistēmas traucējumus vai to attīstību.

Alerģiskas reakcijas

Smagas alerģiskas reakcijas, kas saistītas ar adalimumaba lietošanu, klīniskajos pētījumos novēroja reti. Ar adalimumaba lietošanu saistītas alerģiskas reakcijas, kas nebija nopietnas, klīniskos pētījumos novēroja retāk. Ir saņemti ziņojumi par smagām alerģiskām reakcijām, tai skaitā anafilaksi, pēc adalimumaba lietošanas. Ja rodas anafilaktiska reakcija vai cita smaga alerģiska reakcija, Amsparity lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Imūnsupresija

Pētījumā 64 reimatoīdā artrīta pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu, nebija pierādījumu par vēlinā tipa paaugstinātas jutības reakciju pavājināšanos, imūnglobulīnu līmeņa pazemināšanos vai efektoro T, B un NK šūnu, monocītu/makrofāgu un neitrofilo leukocītu skaita izmaiņām.

Ļaundabīgi audzēji un limfoproliferatīvi traucējumi

TNF antagonistu klīnisko pētījumu kontrolētajā daļā pacientiem, kuri saņēma TNF antagonistus, novēroja vairāk ļaundabīgu audzēju, tai skaitā limfomas gadījumu nekā kontrolgrupas pacientiem. Taču rašanās gadījumi bija reti. Pēcreģistrācijas periodā tika ziņots par leikozes gadījumiem pacientiem, kurus ārstēja ar TNF antagonistu. Reimatoīdā artrīta pacientiem ar ilgstošu, ļoti aktīvu iekaisīgu slimību ir paaugstināts limfomas un leikozes rašanās sākotnējais risks, kas apgrūtina riska novērtēšanu. Ņemot vērā pašreizējās zināšanas, pacientiem, kurus ārstē ar TNF antagonistiem, nevar izslēgt iespējamo limfomas, leikozes un citu ļaundabīgu audzēju risku.

Pēcreģistrācijas laikā bērniem, pusaudžiem un jauniem pieaugušajiem (līdz 22 gadu vecumam), kurus ārstēja ar TNF antagonistiem (terapijas uzsākšana ≤ 18 gadu vecuma), ieskaitot adalimumabu, ir ziņots par ļaundabīgiem audzējiem, daži no tiem letāli. Apmēram puse no šiem gadījumiem bija limfomas. Citi gadījumi bija daudzveidīgi ļaundabīgie audzēji, ieskaitot retus ļaundabīgus audzējus, parasti saistītus ar imūnsupresiju. Nevar izslēgt ļaundabīgu audzēju attīstības risku bērniem un pusaudžiem, kurus ārstē ar TNF antagonistiem.

Pēcreģistrācijas laikā saņemti ziņojumi par retiem hepatospleniskas T šūnu limfomas gadījumiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu. Šim reti sastopamajam T šūnu limfomas veidam ir ļoti agresīva slimības gaita un tā parasti beidzas letāli. Daži no šiem hepatospleniskas T šūnu limfomas gadījumiem atklāti jauniem pieaugušiem cilvēkiem, kuri vienlaicīgi ar adalimumabu saņēma azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu iekaisīgu zarnu slimību ārstēšanai. Ir rūpīgi jāizvērtē azatioprīna vai 6-merkaptopurīna un adalimumaba kombinācijas potenciālais risks. Pacientiem, kas ārstēti ar Amsparity, nevar izslēgt hepatospleniskas T šūnu limfomas risku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pētījumi, kuros būtu iekļauti pacienti ar ļaundabīgiem audzējiem anamnēzē, vai tādi, kuriem ārstēšana ar adalimumabu turpināta pēc ļaundabīga audzēja attīstīšanās, nav veikti. Tāpēc, apsverot adalimumaba terapiju šādiem pacientiem, jāievēro papildu piesardzība (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Visiem pacientiem un īpaši tiem, kuriem medicīniskajā anamnēzē ir plaša imūnsupresīva terapija, vai psoriāzes pacientiem ar PUVA terapiju anamnēzē pirms ārstēšanas ar Amsparity un tās lietošanas laikā ir jāpārbauda, vai nav nemelanomas ādas vēža. Ar TNF antagonistiem, arī adalimumabu, ārstētiem pacientiem ziņots arī par melanomu un Merkela šūnu karcinomu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Izpētes klīniskajā pētījumā, kurā tika novērtēta cita TNF antagonista infliksimaba lietošana pacientiem ar vidēji smagu vai smagu hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), ar infliksimabu ārstētajiem pacientiem, salīdzinot ar kontrolgrupas pacientiem, biežāk ziņots par ļaundabīgiem audzējiem, pārsvarā plaušās vai galvā un kaklā. Visiem pacientiem anamnēzē bija izteikta smēķēšana. Tāpēc, lietojot jebkuru TNF antagonistu HOPS pacientiem, kā arī pacientiem ar paaugstinātu ļaundabīgu audzēju risku izteiktas smēķēšanas dēļ, ir jāievēro piesardzība.

Saskaņā ar pašreiz pieejamiem datiem nav zināms, vai ārstēšana ar adalimumabu ietekmē displāzijas vai resnās zarnas vēža rašanās risku. Visiem pacientiem ar čūlaino kolītu, kuriem ir paaugstināts displāzijas vai resnās zarnas vēža risks (piemēram, pacientiem ar ilgstošu čūlaino kolītu vai primāru sklerozējošu holangītu) vai kuriem anamnēzē ir displāzija vai resnās zarnas vēzis, pirms ārstēšanas un visā slimības laikā regulāri jāveic skrīnings uz displāziju. Izmeklēšanai jāietver kolonoskopija un biopsijas saskaņā ar vietējiem ieteikumiem.

Hematoloģiskas reakcijas

TNF antagonistu lietošanas gadījumā reti ziņots par pancitopēniju, tai skaitā par aplastisko anēmiju. Adalimumaba lietošanas gadījumā ziņots par blakusparādībām asinsrades sistēmā, tai skaitā par medicīniski nozīmīgu citopēniju (piemēram, trombocitopēniju, leukopēniju). Visiem pacientiem Amsparity lietošanas laikā, parādoties par asins diskrazijām liecinošām pazīmēm un simptomiem (piemēram, nepārejošam drudzim, zemādas asinsizplūdumiem, asiņošanai, bālumam), jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību. Pacientiem, kuriem tiek apstiprinātas nozīmīgas hematoloģiskas novirzes, jāapsver Amsparity terapijas pārtraukšana.

Vakcinācija

Pētījumā 226 pieaugušām pētāmajām personām ar reimatoīdo artrītu, kas tika ārstēti ar adalimumabu vai placebo, tika novērota līdzīga antivielu atbildes reakcija uz standarta 23 valento pneimokoku vakcīnu un gripas trivalento vīrusu vakcīnu. Dati par infekcijas sekundāru pārnesanu ar dzīvām vakcīnām pacientiem, kuri saņem adalimumabu, nav pieejami.

Pediatriskiem pacientiem pirms adalimumaba terapijas uzsākšanas, ja tas ir iespējams, ieteicams veikt visu nepieciešamo imunizāciju saskaņā ar pašreizējām imunizācijas vadlīnijām.

Pacientus, kuri saņem adalimumabu, drīkst vienlaicīgi vakcinēt, izņemot ar dzīvām vakcīnām. Dzīvu vakcīnu (piemēram, BCG vakcīnas) ievadīšana zīdaiņiem, kas *in utero* bijuši pakļauti adalimumaba ietekmei, nav ieteicama 5 mēnešus pēc pēdējās adalimumaba injekcijas mātei grūtniecības laikā.

Sastrēguma sirds mazspēja

Cita TNF antagonista klīniskā pētījumā novēroja sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanos un palielinātu mirstību no sastrēguma sirds mazspējas. Pacientiem, kuri saņem adalimumabu, novēroti arī sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanās gadījumi. Pacientiem ar vieglu sirds mazspēju (I/II pakāpe pēc NYHA klasifikācijas) Amsparity jālieto piesardzīgi. Amsparity ir kontrindicēts vidēji smagas vai smagas sirds mazspējas gadījumā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem rodas jauni sastrēguma sirds mazspējas simptomi vai tie pastiprinās, ārstēšana ar Amsparity ir jāpārtrauc.

Autoimūni procesi

Ārstēšana ar Amsparity var izraisīt autoimūnu antivielu veidošanos. Nav zināma ilgstošas adalimumaba terapijas ietekme uz autoimūnu slimību attīstību. Ja pacientam pēc ārstēšanas ar

Amsparity rodas par vilkēdei līdzīgu sindromu liecinoši simptomi un ir pozitīvs anti-dubultspirāles DNS antivielu tests, turpmāku ārstēšanu ar Amsparity nedrīkst veikt (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Vienlaicīga bioloģisku SMPRL vai TNF antagonistu lietošana

Klīniskos pētījumos ar vienlaicīgu anakinras un cita TNF antagonista – etanercepta – lietošanu novērota nopietnu infekciju attīstība, un, salīdzinot ar etanercepta monoterapiju, papildu klīniskā ieguvuma nebija. Kombinētas etanercepta un anakinras terapijas laikā novēroto blakusparādību veida dēļ līdzīga toksiska iedarbība iespējama arī kombinētas anakinras un citu TNF antagonistu lietošanas gadījumā. Tāpēc adalimumaba un anakinras kombinācija nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga adalimumaba lietošana ar citām bioloģiskiem SMPRL (piemēram, anakinru un abataceptu) vai citiem TNF antagonistiem nav ieteicama, pamatojoties uz iespējamu paaugstinātu infekciju risku, tai skaitā nopietnu infekciju attīstības un citas iespējamās farmakoloģiskas mijiedarbības risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ķirurģiskas operācijas

Pieredze par ķirurģisko operāciju drošumu pacientiem, kuri tiek ārstēti ar adalimumabu, ir ierobežota. Plānojot ķirurģiskas operācijas, jāņem vērā adalimumaba ilgais eliminācijas pusperiods. Pacients, kuram nepieciešama operācija Amsparity lietošanas laikā, ir rūpīgi jānovēro, vai neattīstās infekcijas, un jāveic atbilstoši pasākumi. Pieredze par artroplastijas drošumu pacientiem, kuri saņem adalimumabu, ir ierobežota.

Tievo zarnu aizsprostojums

Neveiksmīga Krona slimības ārstēšana var liecināt par fiksētu fibrotisku striktūru, kurai var būt nepieciešama ķirurģiska ārstēšana. Pieejamie dati liecina, ka adalimumabs nepastiprina un neizraisa striktūras.

Gados vecāki cilvēki

Nopietnas infekcijas bija biežāk pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu un bija vecāki par 65 gadiem (3,7%), nekā tiem, kas bija jaunāki par 65 gadiem (1,5%). Dažas no tām bija ar letālu iznākumu. Ārstējot gados vecākus pacientus, īpaša uzmanība jāpievērš infekcijas riskam.

Pediatriskā populācija

Skatīt sadaļu “Vakcinācija” iepriekš.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Polisorbāts

Šīs zāles satur polisorbātu 80. Amsparity 20 mg šķīdums injekcijām satur 0,08 mg polisorbāta 80 katrā 0,4 ml vienas devas pilnšļircē, kas atbilst 0,2 mg/ml polisorbāta 80. Polisorbāts 80 var izraisīt paaugstinātas jutības reakcijas.

Nātrijs

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 0,4 ml devā – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Adalimumabs ir pētīts gan pacientiem ar reimatoīdo artrītu, poliartikulāro juvenīlo idiopātisko artrītu un psoriātisko artrītu, kuri lietojuši adalimumabu monoterapijā, gan tiem, kuri vienlaicīgi lietojuši metotreksātu. Adalimumabu lietojot kopā ar metotreksātu, antivielas veidojās mazāk salīdzinājumā ar

monoterapiju. Adalimumaba lietošana bez metotreksāta izraisīja pastiprinātu antivielu veidošanos, palielinātu adalimumaba klīrensu un samazinātu efektivitāti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Amsparity un anakinras kombinācija nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu “Vienlaicīga bioloģisku SMPRL vai TNF antagonistu lietošana”).

Amsparity un abatacepta kombinācija nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu “Vienlaicīga bioloģisku SMPRL vai TNF antagonistu lietošana”).

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā stingri ieteicams izmantot piemērotus kontracepcijas līdzekļus, lai izvairītos no grūtniecības, un turpināt to izmantošanu vēl vismaz piecus mēnešus pēc pēdējās Amsparity devas.

Grūtniecība

Prospektīvi apkopotu datu par lielu skaitu (apmēram 2100) grūtniecību, kurās auglis tika pakļauts adalimumaba iedarbībai un kuru rezultāts bija dzīvi dzimušie ar zināmiem iznākumiem, ieskaitot datus par vairāk nekā 1500 grūtniecībām, kurās adalimumabs tika lietots pirmā trimestra laikā, neliecina par malformāciju biežuma palielināšanos jaundzimušajiem.

Prospektīvā kohortu reģistrā tika iekļautas 257 sievietes ar reimatoīdo artrītu (RA) vai Krona slimību (KS), kuras lietoja adalimumabu vismaz pirmā trimestra laikā, un 120 sievietes ar RA vai KS, kuras adalimumabu nelietoja. Primārais mērķa kritērijs bija nopietnu iedzimtu defektu sastopamība dzimšanas brīdī. Tādu grūtniecību īpatsvars, kuru rezultātā piedzima vismaz viens dzīvs bērns ar nopietnu iedzimtu defektu, bija 6/69 (8,7%) ar adalimumabu ārstētām RA slimniece un 5/74 (6,8%) neārstētām sievietēm ar RA (nekoriģēta izredžu attiecība (*odds ratio*, OR): 1,31; 95% TI 0,38–4,52), kā arī 16/152 (10,5%) ar adalimumabu ārstētām sievietēm ar KS un 3/32 (9,4%) neārstētām sievietēm ar KS (nekoriģēta OR: 1,14; 95% TI 0,31–4,16). Koriģēta OR (ņemot vērā atšķirības novērošanas sākumā) bija 1,10 (95% TI 0,45–2,73) sievietēm ar RA un KS kopā. Sekundāro mērķa kritēriju – spontāna aborta, nelielu iedzimtu defektu, priekšlaicīgu dzemdību, izmēra piedzimšanas brīdī un nopietnu vai oportūnistisku infekciju – sastopamība ar adalimumabu ārstētajām sievietēm un neārstētajām sievietēm būtiski neatšķīrās, un netika ziņots par nedzīvi dzimušiem bērniem vai ļaundabīgiem audzējiem. Datu interpretāciju var ietekmēt pētījuma metodoloģiskie ierobežojumi, tai skaitā mazais paraugkopas lielums un plānojums bez randomizēšanas.

Pētījumā ar pērtiķiem par toksisku ietekmi uz attīstību netika atklāti nekādi norādījumi par toksisku ietekmi uz mātīti, embriotoksicitāti vai teratogenitāti. Preklīniskie dati par toksisku adalimumaba ietekmi postnatālā periodā, nav pieejami (skatīt 5.3. apakšpunktu).

TNF- α inhibīcijas dēļ grūtniecības laikā adalimumabs var ietekmēt jaundzimušā normālās imūnās atbildes reakcijas. Adalimumabu grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja tas ir nepārprotami nepieciešams.

Ja sieviete grūtniecības laikā ārstēta ar adalimumabu, tas var šķērsot placentas barjeru un nonākt jaundzimušā serumā. Tā rezultātā šiem jaundzimušajiem var būt paaugstināts infekcijas risks. Dzīvu vakcīnu (piemēram, BCG vakcīnas) ievadīšana zīdaiņiem, kas *in utero* bijuši pakļauti adalimumaba ietekmei, nav ieteicama 5 mēnešus pēc pēdējās adalimumaba injekcijas mātei grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Ierobežota publicētajā literatūrā pieejamā informācija liecina, ka adalimumabs izdalās mātes pienā ļoti mazā koncentrācijā, un tā koncentrācija pienā ir 0,1% līdz 1% no līmeņa mātes serumā. Lietojot perorāli, G imūnglobulīna proteīni tiek pakļauti proteolīzei zarnās, un to biopieejamība ir zema.

Ietekme ar krūti barotiem jaundzimušajiem/zīdaiņiem nav paredzama. Tādēļ Amsparity var lietot barošanas ar krūti periodā.

Fertilitāte

Preklīniskie dati par adalimumaba ietekmi uz fertilitāti nav pieejami.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Adalimumabam var būt neliela ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc Amsparity lietošanas iespējams vertigo un redzes traucējumi (skatīt 4.8 apakšpunktu).

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Adalimumabs tika pētīts 9506 pacientiem pivotālos kontrolētos un atklātos pētījumos līdz 60 mēnešiem vai ilgāk. Šajos pētījumos piedalījās reimatoīdā artrīta pacienti gan ar īslaicīgu, gan ilgstošu slimību, juvenīlo idiopātisko artrītu (poliartikulāro juvenīlo idiopātisko artrītu un ar entezītu saistīto artrītu), kā arī pacienti ar aksiālu spondiloartrītu (ankilozējošo spondilītu un aksiālu spondiloartrītu bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma), psoriātisku artrītu, Krona slimību, čūlaino kolītu, psoriāzi, *hidradenitis suppurativa* un uveītu. Pivotālos kontrolētos pētījumos piedalījās 6089 pacienti, kas kontrolētajā periodā saņēma adalimumabu, un 3801 pacients, kas saņēma placebo vai aktīvas salīdzinājuma zāles.

Procentuālais pacientu īpatsvars, kas pārtrauca ārstēšanu blakusparādību dēļ pivotālo pētījumu dubultmaskētās, placebo kontrolētās daļās, bija 5,9% pacientu, kas lietoja adalimumabu, un 5,4% ar kontroles zālēm ārstēto pacientu.

Biežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ir infekcijas (piemēram, nazofaringīts, augšējo elpceļu infekcija un sinusīts), reakcijas injekcijas vietā (eritēma, nieze, asiņošana, sāpes vai pietūkums), galvassāpes un skeleta-muskuļu sāpes.

Lietojot adalimumabu, ziņots par nopietnām blakusparādībām. TNF antagonisti, piemēram adalimumabs, ietekmē imūno sistēmu, un to lietošana var pavājināt organisma aizsargspējas pret infekcijām un vēzi. Lietojot adalimumabu, ziņots par letālām un dzīvībai bīstamām infekcijām (tai skaitā sepsi, oportūnistiskām infekcijām un tuberkulozi), un ziņots arī par HBV reaktivāciju un dažādām ļaundabīgām slimībām (tajā skaitā leikozi, limfomu un HSTCL).

Ziņots arī par nopietnām hematoloģiskām, neiroloģiskām un autoimūnām reakcijām. Tās ietver retus ziņojumus par pancitopēniju, aplastisko anēmiju, centrāliem un perifēriem demielinizējošiem traucējumiem un ziņojumi par vilkēdi, ar vilkēdi saistītiem traucējumiem un Stīvensa-Džonsona sindromu.

Pediatriskā populācija

Kopumā bērniem blakusparādību biežums un veids bija līdzīgs tam, kāds novērots pieaugušiem pacientiem.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Tālāk sniegtais blakusparādību saraksts pamatojas uz klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas perioda pieredzi. 6. tabulā blakusparādības ir norādītas pa orgānu sistēmām un pēc sastopamības biežuma: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\text{no } \geq 1/100 \text{ līdz } < 1/10$); retāk ($\text{no } \geq 1/1000 \text{ līdz } < 1/100$), reti ($\text{no } \geq 1/10\,000 \text{ līdz } < 1/1000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to smaguma samazināšanās secībā. Norādīta biežākā

sastopamība, kāda bijusi dažādu indikāciju gadījumā. OSK ailē pievienota zvaigznīte (*), ja sīkāka informācija atrodama citviet 4.3., 4.4. un 4.8. apakšpunktā.

6. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Blakusparādība
Infekcijas un infestācijas*	Ļoti bieži	Elpceļu infekcijas (tai skaitā dziļo un augšējo elpceļu infekcija, pneimonija, sinusīts, faringīts, nazofaringīts un herpesa vīrusa izraisīta pneimonija)
	Bieži	Sistēmiskas infekcijas (tai skaitā sepsis, kandidoze un gripa), zarnu trakta infekcijas (tai skaitā vīrusu izraisīts gastroenterīts), ādas un mīksto audu infekcijas (tai skaitā paronihija, celulīts, impetigo, nekrotizējošs fasciīts un <i>herpes zoster</i>), auss infekcijas, mutes dobuma infekcijas (tai skaitā <i>herpes simplex</i> , mutes dobuma herpesa un zobu infekcijas), dzimumceļu infekcijas (tai skaitā vulvovagināla sēnīšu infekcija), urīnceļu infekcijas (tai skaitā pielonefrīts), sēnīšu infekcijas, locītavu infekcijas
	Retāk	Neiroloģiskas infekcijas (arī vīrusu meningīts), oportūnistiskās infekcijas un tuberkuloze (tai skaitā kokcidiomikoze, histoplazmoze un <i>Mycobacterium avium complex</i> infekcija), bakteriālās infekcijas, acu infekcijas, divertikulīts ¹
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)*	Bieži	Ādas vēzis, izņemot melanomu (tai skaitā bazālo šūnu karcinoma un plakanšūnu šūnu karcinoma), labdabīgs audzējs
	Retāk	Limfoma**, parenhimatoza orgāna audzējs (tai skaitā krūts vēzis, plaušu audzējs un vairogdziedzeris), audzējs), melanoma**
	Reti	Leikoze ¹
	Nav zināmi	Hepatospleniska T šūnu limfoma ¹ Merkela šūnu karcinoma (neiroendokrīna ādas karcinoma) ¹ , Kapoši sarkoma
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi*	Ļoti bieži	Leikopēnija (tai skaitā neitropēnija un agranulocitoze), anēmija
	Bieži	Leikocitoze, trombocitopēnija
	Retāk	Idiopātiska trombocitopēniskā purpura
	Reti	Pancitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi*	Bieži	Hipersensitivitāte, alerģijas (tai skaitā sezonāla alerģija)

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Blakusparādība
	Retāk	Sarkoidoze ¹ , vaskulīts
	Reti	Anafilakse ¹
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts lipīdu līmenis
	Bieži	Hipokaliēmija, paaugstināts urīnskābes līmenis, patoloģisks nātrijs līmenis asinīs, hipokalcēmija, hiperglikēmija, hipofosfatēmija, dehidratācija
Psihiskie traucējumi	Bieži	Garastāvokļa svārstības (tai skaitā depresija), trauksme, bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi*	Ļoti bieži	Galvassāpes
	Bieži	Parestēzijas (tai skaitā hipoestēzija), migrēna, nervu saknīšu nospiedums
	Retāk	Akūti cerebrovaskulāri traucējumi ¹ , trīce, neiropātija
	Reti	Multiplā skleroze, demyelinizējoši traucējumi (piemēram, redzes nerva neirīts, <i>Guillain-Barré</i> sindroms) ¹
Acu bojājumi	Bieži	Redzes traucējumi, konjunktivīts, blefarīts, acu pietūkums,
	Retāk	Diplopija
Ausu un labirinta bojājumi	Bieži	Vertigo
	Retāk	Kurlums, tinīts
Sirds funkcijas traucējumi*	Bieži	Tahikardija
	Retāk	Miokarda infarkts ¹ , aritmija, sastrēguma sirds mazspēja
	Reti	Sirds apstāšanās
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Hipertensija, pietvīkums, hematoma
	Retāk	Aortas aneirisma, vaskulāra artēriju oklūzija, tromboflebīts

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Blakusparādība
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības*	Bieži	Astma, aizdusa, klepus
	Retāk	Plaušu embolija ¹ , intersticiāla plaušu slimība, hroniska obstruktīva plaušu slimība, pneimonīts, izsvīdums pleiras telpā ¹
	Reti	Plaušu fibroze ¹
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Vēdera sāpes, slikta dūša un vemšana;
	Bieži	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana, dispepsija, gastroezofageālā atvīļņa slimība, sausais (Šēgrena) sindroms
	Retāk	Pankreatīts, disfāģija, sejas tūska
	Reti	Zarnu perforācija ¹
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi*	Ļoti bieži	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis
	Retāk	Holecistīts un holelitiāze, aknu steatoze, paaugstināts bilirubīna līmenis
	Reti	Hepatīts, B hepatīta reaktivācija ¹ , autoimūnais hepatīts ¹
	Nav zināmi	Aknu mazspēja ¹
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Izsitumi (tai skaitā eksfoliatīvi izsitumi)
	Bieži	Psoriāzes pastiprināšanās vai pirmreizēja parādīšanās (arī palmoplantāra pustuloza psoriāze) ¹ , nātrene, asinsizplūdumi (tai skaitā purpura), dermatīts (tai skaitā ekzēma), onihoklāzija, hiperhidroze, alopēcija ¹ , nieze
	Retāk	Nakts svīšana, rēta
	Reti	<i>Erythema multiforme</i> ¹ , Stīvensa-Džonsona sindroms ¹ , angioedēma ¹ , ādas vaskulīts ¹ , lihenoida ādas reakcija ¹
	Nav zināmi	Dermatomiozīta simptomu pasliktināšanās ¹
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Skeleta un muskuļu sāpes
	Bieži	Muskuļu spazmas (tai skaitā paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs)
	Retāk	Rabdomiolīze, sistēmiska sarkanā vilkēde
	Reti	Vilkēdei līdzīgs sindroms ¹

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Blakusparādība
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	Nieru darbības traucējumi, hematūrija
	Retāk	Niktūrija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Retāk	Erektīlā disfunkcija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā*	Ļoti bieži	Reakcija injekcijas vietā (tai skaitā eritēma injekcijas vietā)
	Bieži	Sāpes krūtīs, tūska, drudzis ¹
	Retāk	Iekaisums
Izmeklējumi*	Bieži	Asinsreces un asiņošanas traucējumi (tai skaitā pagarināts aktivizētā parciālā tromboplastīna laiks), pozitīvs autoantivielu tests (tai skaitā antiviēlas pret dubultspirāles DNS), paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs
	Nav zināmi	Ķermeņa masas pieaugums ²
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Bieži	Dzišanas traucējumi

* sīkāka informācija atrodama citviet 4.3., 4.4. un 4.8. apakšpunktā.

** tai skaitā atklātie pētījumu turpinājumi.

¹ ietverot datus no spontānajiem ziņojumiem.

² vidējās ķermeņa masas izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, lietojot adalimumabu, bija robežās no 0,3 kg līdz 1,0 kg pieaugušo indikācijās, salīdzinot ar samazinājumu par –0,4 kg līdz pieaugumam par 0,4 kg, lietojot placebo, 4–6 mēnešu ārstēšanas periodā. Tika novērots arī ķermeņa masas pieaugums par 5–6 kg ilgtermiņa pētījumu pagarinājumos ar vidējo iedarbības ilgumu aptuveni 1–2 gadus bez kontroles grupas, īpaši pacientiem ar Krona slimību un čūlaino kolītu. Šīs ietekmes pamatā esošais mehānisms ir neskaidrs, bet tas varētu būt saistīts ar adalimumaba pretiekaisuma iedarbību.

Uveīts

Drošuma profils pacientiem ar uveītu, kuri ārstēti ar adalimumabu vienu reizi divās nedēļās, bija atbilstoši jau zināmajam adalimumaba drošuma profilam.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Reakcijas injekcijas vietā

Pivotālos kontrolētos pētījumos pieaugušajiem un bērniem 12,9% ar adalimumabu ārstēto pacientu radās reakcijas injekcijas vietā (apsārtums un/vai nieze, asiņošana, sāpes vai pietūkums) salīdzinājumā ar 7,2% pacientu, kas saņēma placebo vai aktīvas kontroles zāles. Reakciju dēļ injekcijas vietā zāļu lietošana parasti nebija jāpārtrauc.

Infekcijas

Pivotālos kontrolētos pētījumos pieaugušajiem un bērniem infekciju sastopamība bija 1,51 gadījums uz pacientgadu ar adalimumabu ārstētiem pacientiem un 1,46 gadījumi uz pacientgadu ar placebo un aktīvām kontroles zālēm ārstētiem pacientiem. Infekcijas pārsvarā bija nazofaringīts, augšējo elpceļu infekcijas, un sinusīts. Vairums pacientu pēc infekcijas beigām turpināja adalimumaba lietošanu.

Nopietnu infekciju sastopamība bija 0,04 gadījumi uz pacientgadu ar adalimumabu ārstētiem pacientiem un 0,03 gadījumi uz pacientgadu ar placebo un aktīvām kontroles zālēm ārstētiem pacientiem.

Kontrolētos un atklātos pētījumos pieaugušajiem un bērniem ar adalimumabu ziņots par nopietnām infekcijām (tai skaitā par letālām infekcijām, kas radās reti), piemēram, bija ziņojumi par tuberkulozi (tai skaitā miliāru un ārpusplaušu lokalizācijas) un invazīvām oportūnistiskām infekcijām (piemēram, diseminēta vai ārpusplaušu histoplazmoze, blastomikoze, kokcidioidomikoze, pneimocistoze, kandidoze, aspergiloze un listerioze). Vairums tuberkulozes gadījumu radās pirmajos astoņos mēnešos pēc ārstēšanas uzsākšanas un varētu liecināt par latentas slimības izpausmi.

Ļaundabīgi audzēji un limfoproliferatīvi traucējumi

249 pediatriem pacientiem ar kopējo 655,6 pacientgadu lietošanas pieredzi adalimumabu pētījumos pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu (poliartikulāro juvenīlo idiopātisko artrītu un ar entezītu saistītu artrītu) netika novēroti nekādi ļaundabīgi audzēji. Turklāt, 192 pediatriem pacientiem ar kopējo 498,1 pacientgada lietošanas pieredzi, adalimumaba pētījumos pediatriem pacientiem ar Krona slimību netika novēroti ļaundabīgi audzēji. 77 pediatriem pacientiem ar kopējo 80,0 pacientgadu lietošanas pieredzi, adalimumaba pētījumā pediatriem pacientiem ar hronisku perēkļaino psoriāzi, netika novēroti ļaundabīgi audzēji. 60 pediatriem pacientiem ar uveītu, kuriem adalimumabu pētījuma laikā šo zāļu iedarbības ilgums bija 58,4 pacientgadi, ļaundabīgi audzēji netika novēroti.

Pivotālo adalimumaba pētījumu pieaugušajiem vismaz 12 nedēļas ilgajās kontrolētajās daļās pacientiem ar vidēji smagu vai smagu, aktīvu reimatoīdo artrītu, ankilozējošo spondilītu, aksiālu spondiloartrītu bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma, psoriātisko artrītu, psoriāzi, *hidradenitis suppurativa*, Krona slimību un čūlaino kolītu un uveītu novērotais ļaundabīgo audzēju (izņemot limfomas un nemelanomas ādas vēzi) rādītājs (95% ticamības intervāls) bija 6,8 (4,4; 10,5) uz 1000 pacientgadiem 5291 ar adalimumabu ārstētajam pacientam salīdzinājumā ar 6,3 (3,4; 11,8) uz 1000 pacientgadiem 3444 kontrolgrupas pacientiem (ārstēšanas ilguma mediāna bija 4,0 mēneši adalimumaba lietotājiem un 3,8 mēneši kontrolgrupas pacientiem). Nemelanomas ādas vēža sastopamības rādītājs (95% ticamības intervāls) bija 8,8 (6,0; 13,0) uz 1000 pacientgadiem ar adalimumaba ārstētajiem pacientiem un 3,2 (1,3; 7,6) uz 1000 pacientgadiem kontrolgrupas pacientiem. No šiem ādas vēža gadījumiem plakanšūnu vēža rādītājs (95% ticamības intervāls) bija 2,7 (1,4; 5,4) uz 1000 pacientgadiem ar adalimumabu ārstētajiem pacientiem un 0,6 (0,1; 4,5) uz 1000 pacientgadiem kontrolgrupas pacientiem. Limfomas rādītājs (95% ticamības intervāls) bija 0,7 (0,2; 2,7) uz 1000 pacientgadiem ar adalimumabu ārstētajiem pacientiem un 0,6 (0,1; 4,5) uz 1000 pacientgadiem kontrolgrupas pacientiem.

Apvienojot šo klīnisko pētījumu kontrolētās daļas un notiekošos un pabeigtos atklātos pētījumu pagarinājumus, kuru ilguma mediāna ir aptuveni 3,3 gadi, piedaloties 6427 pacientiem un aptverot vairāk nekā 26 439 terapijas pacientgadu, novērotais ļaundabīgo audzēju rādītājs, izņemot limfomas un nemelanomas ādas vēža gadījumus, ir aptuveni 8,5 uz 1000 pacientgadiem. Novērotais nemelanomas ādas vēža rādītājs ir aptuveni 9,6 gadījumi uz 1000 pacientgadiem un novērotais limfomu rādītājs ir aptuveni 1,3 uz 1000 pacientgadiem.

Pēcreģistrācijas lietošanas pieredzē no 2003. gada janvāra līdz 2010. gada decembrim, galvenokārt pacientiem ar reimatoīdo artrītu, spontāni ziņotais ļaundabīgo audzēju rādītājs ir aptuveni 2,7 uz 1000 terapijas pacientgadiem. Spontāni ziņotie nemelanomas ādas vēža un limfomas rādītāji ir attiecīgi aptuveni 0,2 un 0,3 uz 1000 terapijas pacientgadiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pēcreģistrācijas laikā saņemti ziņojumi par retiem hepatospleniskas T šūnu limfomas gadījumiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Autoantivielas

Pacientiem I–V reimatoīdā artrīta pētījumos vairākas reizes dažādos laikos seruma paraugos pārbaudīja autoantivielas. Šajos pētījumos 11,9% ar adalimumabu ārstēto pacientu un 8,1% ar placebo un aktīvām kontroles zālēm ārstēto pacientu, kuriem sākotnēji bija negatīvi antinukleāro antivielu titri, 24. nedēļā bija pozitīvi titri. Diviem no 3441 ar adalimumabu ārstētiem pacientiem visos reimatoīdā

artrīta un psoriātiskā artrīta pētījumos attīstījās klīniskas pazīmes, kas liecināja par tikko radušos vilkēdei līdzīgu sindromu. Pēc terapijas pārtraukšanas pacientu stāvoklis uzlabojās. Nevienam pacientam neradās vilkēdes nefrīts vai centrālās nervu sistēmas simptomi.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Kontrolētos 3. fāzes pētījumos ar adalimumabu ārstētiem reimatoīdā un psoriātiskā artrīta pacientiem ar novērošanas periodu no 4 līdz 104 nedēļām, ALAT paaugstināšanās $\geq 3 \times \text{NAR}$ (normas augšējā robeža) bija 3,7% ar adalimumabu ārstēto pacientu un 1,6% ar kontroles zālēm ārstēto pacientu.

Kontrolētos 3. fāzes pētījumos ar adalimumabu ārstētiem poliartikulārā juvenīlā idiopātiskā artrīta pacientiem, kuri bija 4–17 gadus veci, un ar entezītu saistīta artrīta pacientiem, kuri bija 6–17 gadus veci, ALAT paaugstinājās $\geq 3 \times \text{NAR}$ 6,1% ar adalimumabu ārstēto pacientu un 1,3% ar kontroles zālēm ārstēto pacientu. Vairums ALAT paaugstināšanās gadījumu radās, vienlaicīgi lietojot metotreksātu. Neviena ALAT paaugstināšanās gadījums $\geq 3 \times \text{NAR}$ neradās 3. fāzes pētījumā ar adalimumaba ārstētiem poliartikulārā juvenīlā idiopātiskā artrīta pacientiem vecumā no 2 līdz < 4 gadiem.

Kontrolētos 3. fāzes pētījumos ar adalimumabu ārstētiem Krona slimības un čūlainā kolīta pacientiem ar novērošanas periodu no 4 līdz 52 nedēļām, ALAT paaugstināšanās $\geq 3 \times \text{NAR}$ radās 0,9% ar adalimumabu ārstēto pacientu un 0,9% ar kontroles zālēm ārstēto pacientu.

Adalimumaba 3. fāzes pētījumos pediatriem pacientiem ar Krona slimību, kuros izvērtēja efektivitāti un drošumu divām no ķermeņa masas atkarīgu devu balstterapijas shēmu pēc indukcijas terapijas (kas pielāgota pēc ķermeņa masas) līdz pat 52 terapijas nedēļām, ALAT paaugstināšanās $\geq 3 \times \text{NAR}$ bija 2,6% (5/192) pacientu, no kuriem 4 sākotnēji vienlaicīgi saņēma arī imūnsupresantus.

Kontrolētos 3. fāzes pētījumos ar adalimumabu ārstētiem perēkļainās psoriāzes pacientiem ar novērošanas periodu 12 līdz 24 nedēļas, ALAT paaugstināšanās $\geq 3 \times \text{NAR}$ bija 1,8% ar adalimumabu ārstēto pacientu un 1,8% ar kontroles zālēm ārstēto pacientu.

Neviens ALAT paaugstināšanās gadījums $\geq 3 \times \text{NAR}$ neradās 3. fāzes pētījumā ar adalimumabu ārstētiem pediatriem pacientiem ar perēkļaino psoriāzi.

Kontrolētos pētījumos ar adalimumabu ārstētiem (sākotnējā deva 80 mg 0. nedēļā ar sekojošu 40 mg devu reizi divās nedēļās, sākot ar 1. nedēļu) pieaugušiem uveīta pacientiem līdz pat 80 nedēļām ar lietošanas laika mediānu 166,5 dienas un 105,0 dienas attiecīgi adalimumaba un kontroles grupā ALAT paaugstināšanās $\geq 3 \times \text{NAR}$ bija 2,4% ar adalimumabu ārstēto pacientu un 2,4% ar kontroles zālēm ārstēto pacientu.

Klīniskajos pētījumos visu indikāciju pacientiem ALAT paaugstināšanās bija asimptomātiska, vairumā gadījumu īslaicīga un, turpinot ārstēšanu, izzuda. Tomēr pēcreģistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par aknu mazspēju, kā arī par mazāk smagiem aknu darbības traucējumiem, kas var izraisīt aknu mazspēju, piemēram, hepatītu, tai skaitā autoimūno hepatītu, pacientiem, kuri saņēma adalimumabu.

Vienlaicīga ārstēšana ar azatiopriņu/6-merkaptopurīnu

Krona slimības pētījumos pieaugušiem pacientiem, augstāka incidence ar ļaundabīgām un ar smagām infekcijām saistītām blakusparādībām tika konstatēta, ārstējot ar adalimumabu un azatiopriņu/6-merkaptopurīna kombināciju, salīdzinot tikai ar adalimumaba terapiju.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakta informāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskos pētījumos nenovēroja devu ierobežojošu toksicitāti. Augstākais pārbaudītais devu līmenis bija daudzkārtējas, intravenozas 10 mg/kg devas, kas ir aptuveni 15 reizi vairāk nekā ieteicamā deva.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, audzēja nekrozes faktora alfa (TNF- α) inhibitori. ATĶ kods: L04AB04.

Amsparity ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

Darbības mehānisms

Adalimumabs specifiski saistās pie TNF un neitralizē TNF bioloģisko darbību, bloķējot tā mijiedarbību ar p55 un p75 šūnu virsmas TNF receptoriem.

Adalimumabs arī modulē bioloģisko atbildes reakciju, ko inducē vai regulē TNF, tai skaitā adhēzijas molekulu, kas nosaka leikocītu migrāciju (ELAM-1, VCAM-1 un ICAM-1 ar IC50 0,1–0,2 nM), daudzuma izmaiņas.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pēc ārstēšanas ar adalimumabu pacientiem ar reimatoīdo artrītu novēroja strauju akūtās fāzes iekaisuma mediatoru (C reaktīvā olbaltuma (CRO) un eritrocītu grimšanas ātruma (EGĀ)) un seruma citokīnu (IL-6) līmeņa pazemināšanos salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni. Pēc adalimumaba ievadīšanas pazeminājās arī matricē metālproteināžu (MMP-1 un MMP-3) līmenis serumā. Šīs metālproteināzes rada audu remodelāciju, izraisot skrimšļu sabrukšanu. Ar adalimumabu ārstētiem pacientiem parasti uzlabojās hroniska iekaisuma hematoloģiskie rādītāji.

Pēc ārstēšanās ar adalimumabu pacientiem ar poliartrikulāru juvenīlo idiopātisko artrītu, Krona slimību, čūlaino kolītu un *hidradenitis suppurativa* tika novērota arī strauja C reaktīvā olbaltuma līmeņa pazemināšanās. Pacientiem ar Krona slimību tika novērota arī iekaisuma marķieru izdalīto šūnu skaita samazināšanās zarnās, tai skaitā ievērojama TNF- α ekspresijas samazināšanās. Endoskopiskos pētījumos par zarnu gļotādu pierādīta gļotādas atveseļošanās ar adalimumabu ārstētiem pacientiem.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pieaugušie ar reimatoīdo artrītu

Adalimumabs tika pētīts vairāk nekā 3000 pacientiem visos reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos. Adalimumaba efektivitāte un drošums tika vērtēta piecos randomizētos, dubultmaskētos un labi kontrolētos pētījumos. Daži pacienti tika ārstēti līdz pat 120 mēnešiem.

RA pētījumā I pārbaudīja 271 pacientu ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kas bija ≥ 18 gadus veci un kuriem iepriekš bija neefektīva terapija ar vismaz vienu slimību modificējošu pretreimatisma līdzekli un metotreksāts 12,5–25 mg devā (10 mg, ja bija metotreksāta nepanesamība) katru nedēļu nebija pietiekami efektīvs, un kuriem metotreksāta deva bija nemainīgi 10–25 mg reizi nedēļā. 20, 40 vai 80 mg adalimumaba devas vai placebo ievadīja katru otro nedēļu 24 nedēļas.

RA pētījumā II pārbaudīja 544 pacientus ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kas bija ≥ 18 gadus veci un kuriem iepriekš bija neefektīva terapija ar vismaz vienu slimību modificējošu

pretreimatisma līdzekli. 20 vai 40 mg adalimumaba devas ievadīja subkutānas injekcijas veidā katru otro nedēļu un placebo alternatīvajās nedēļās vai katru nedēļu 26 nedēļas; placebo ievadīja katru nedēļu tikpat ilgi. Citu slimību modificējošu pretreimatisma līdzekļu lietošana nebija atļauta.

RA pētījumā III pārbaudīja 619 pacientus ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kas bija ≥ 18 gadus veci un kuriem bija neefektīva atbildes reakcija uz metotreksāta 12,5–25 mg devām vai bija 10 mg metotreksāta (reizi nedēļā) nepanesamība. Šajā pētījumā bija trīs grupas. Pirmā saņēma placebo injekcijas katru nedēļu 52 nedēļas. Otrā saņēma 20 mg adalimumabu katru nedēļu 52 nedēļas. Trešā grupa saņēma 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu ar placebo injekcijām alternatīvajās nedēļās. Pēc pirmo 52 pētījuma nedēļu pabeigšanas, 457 pacienti pētījuma atklātajā pagarinājuma fāzē saņēma 40 mg adalimumaba/MTX katru otro nedēļu līdz 10 gadiem ilgi.

RA pētījumā IV primāri vērtēja drošumu 636 pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kas bija ≥ 18 gadus veci. Pacienti drīkstēja būt gan tādi, kas iepriekš nav saņēmuši slimību modificējošu pretreimatisma līdzekli, gan tādi, kas turpināja lietot reimatoloģisku terapiju, ja vien terapija bija stabila vismaz 28 dienas. Šī terapija bija metotreksāts, leflunomīds, hidroksihlorohīns, sulfasalazīns un/vai zelta sāļi. Pacienti tika randomizēti grupās, kas saņēma vai nu 40 mg adalimumaba, vai placebo katru otro nedēļu 24 nedēļas ilgi.

RA pētījumā V tika vērtēti 799 iepriekš ar metotreksātu neārstēti pieauguši pacienti ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu agrīnā stadijā (vidējais slimības ilgums nepārsniedza 9 mēnešus). Šajā pētījumā tika vērtēta reimatoīdā artrīta locītavu bojājuma pazīmju un simptomu un progresēšanas ātruma samazināšanas efektivitāte pēc 104 nedēļām, lietojot katru otro nedēļu 40 mg adalimumaba/metotreksāta kombinācijas terapiju, 40 mg adalimumaba monoterapiju, lietojot to katru otro nedēļu, un metotreksāta monoterapiju. Pēc pirmo 104 pētījuma nedēļu pabeigšanas, 497 pacienti pētījuma atklātajā pagarinātajā fāzē saņēma 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu līdz 10 gadiem ilgi.

Primārais mērķa kritērijs RA pētījumā I, II un III un sekundārais mērķa kritērijs RA pētījumā IV bija procentuālais pacientu īpatsvars, kas sasniedza ACR 20 atbildes reakciju 24. vai 26. nedēļā. RA pētījumā V primārais mērķa kritērijs bija procentuālais pacientu īpatsvars, kas sasniedza ACR 50 atbildes reakciju 52. nedēļā. III un IV pētījumā bija papildu primārie mērķa kritēriji pēc 52 nedēļām – slimības progresēšanas aizkavēšanās (noteikta pēc rentgenogrammas rezultātiem). RA pētījumā III primārais mērķa kritērijs bija arī dzīves kvalitātes izmaiņas.

ACR atbildes reakcija

Procentuālais ar adalimumabu ārstēto pacientu skaits, kas sasniedza ACR 20, 50 un 70 atbildes reakciju, RA pētījumā I, II un III bija vienāds. Rezultāti, lietojot 40 mg devu katru otro nedēļu, ir apkopoti 7. tabulā.

7. tabula. ACR atbildes reakcijas placebo kontrolētos pētījumos (procentuālais pacientu īpatsvars)

Atbildes reakcija	RA pētījums I ^{a**}		RA pētījums II ^{a**}		RA pētījums III ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c n = 60	Adalimumab s ^b /MTX ^c n = 63	Placebo n = 110	Adalimumabs ^b n = 113	Placebo /MTX ^c n = 200	Adalimumabs ^b /MTX ^c n = 207
ACR 20						
6 mēneši	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 mēneši	NZ	NZ	NZ	NZ	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 mēneši	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 mēneši	NZ	NZ	NZ	NZ	9,5%	41,5%

ACR 70						
6 mēneši	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 mēneši	NZ	NZ	NZ	NZ	4,5%	23,2%

^a RA pētījumā I pēc 24 nedēļām, RA pētījumā II pēc 26 nedēļām un RA pētījumā III pēc 24 un 52 nedēļām.

^b 40 mg adalimumaba, ievadot katru otro nedēļu.

^c MTX = metotreksāts.

** $p < 0,01$; adalimumabs, salīdzinot ar placebo

RA pētījumos I–IV visas individuālās ACR atbildes reakcijas kritēriju sastāvdaļas (jutīgo un pietūkušo locītavu skaits, ārsta un pacienta vērtējums par slimības aktivitāti un sāpēm, darba spēju zuduma indeksa (HAQ) punkti un CRO (mg/dl) rādītāji) pēc 24 vai 26 nedēļām salīdzinājumā ar placebo uzlabojās. RA pētījumā III šī uzlabošanās saglabājās 52 nedēļas.

Atklātā RA III pētījuma pagarinājumā vairumam pacientu, kuriem bija ACR atbildes reakcija, tā saglabājās, novērojot tos līdz 10 gadiem. No 207 pacientiem, kas tika randomizēti adalimumaba 40 mg saņemšanai katru otro nedēļu, 114 turpināja lietot adalimumabu 40 mg katru otro nedēļu 5 gadus ilgi. No šiem pacientiem 86 (75,4%) bija ACR 20 atbildes reakcija, 72 pacientiem (63,2%) bija ACR 50 atbildes reakcija un 41 pacientam (36%) bija ACR 70 atbildes reakcija. No 207 pacientiem 81 turpināja lietot adalimumabu 40 mg katru otro nedēļu 10 gadus ilgi. No šiem pacientiem 64 (79,0%) bija ACR 20 atbildes reakcija, 56 pacientiem (69,1%) bija ACR 50 atbildes reakcija un 43 pacientiem (53,1%) bija ACR 70 atbildes reakcija.

RA pētījumā IV ACR 20 atbildes reakcija adalimumabu un standarta aprūpi saņēmušajiem pacientiem bija statistiski labāka nekā pacientiem, kas saņēma placebo un standarta aprūpi ($p < 0,001$).

RA pētījumos I–IV ar adalimumabu ārstētie pacienti sasniedza statistiski nozīmīgu ACR 20 un 50 atbildes reakciju salīdzinājumā ar placebo jau 1–2 nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas.

RA pētījumā V ar agrīnas stadijas reimatoīdā artrīta pacientiem, kuri iepriekš nebija ārstēti ar metotreksātu, kombinēta terapija ar adalimumabu un metotreksātu pēc 52 nedēļām izraisīja ātrāku un nozīmīgi labāku ACR atbildes reakciju nekā metotreksāta monoterapija un adalimumaba monoterapija, un pēc 104 nedēļām atbildes reakcija bija saglabājusies (skatīt 8. tabulu).

8. tabula. ACR atbildes reakcijas RA pētījumā V (procentuālais pacientu īpatsvars)

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

^a p vērtība iegūta no metotreksāta monoterapijas un adalimumaba/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot *Mann-Whitney U* testu.

^b p vērtība iegūta no adalimumaba monoterapijas un adalimumaba/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot *Mann-Whitney U* testu.

^c p vērtība iegūta no adalimumaba monoterapijas un metotreksāta monoterapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot *Mann-Whitney U* testu.

Atklātā RA pētījuma V pagarinājumā ACR atbildes reakcijas rādītāji saglabājās, novērojot pacientus līdz 10 gadiem. No 542 pacientiem, kas tika randomizēti adalimumaba 40 mg saņemšanai katru otro

nedēļu, 170 turpināja lietot adalimumabu 40 mg katru otro nedēļu 10 gadus ilgi. No šiem pacientiem 154 (90,6%) bija ACR 20 atbildes reakcija, 127 pacientiem (74,7%) bija ACR 50 atbildes reakcija un 102 pacientam (60%) bija ACR 70 atbildes reakcija.

52. nedēļā 42,9% pacientu, kuri saņēma kombinēto adalimumaba/metotreksāta terapiju, sasniedza klīnisku remisiju (DAS28 (CRO) < 2,6) salīdzinājumā ar 20,6% pacientu, kuri saņēma metotreksāta monoterapiju, un 23,4% pacientu, kuri saņēma adalimumaba monoterapiju. Kombinētā adalimumaba/metotreksāta terapija bija klīniski un statistiski pārāka par metotreksātu ($p < 0,001$) un adalimumaba monoterapiju ($p < 0,001$), sasniedzot zemu slimības aktivitātes līmeni pacientiem ar nesen diagnosticētu vidēji smagu vai smagu reimatoīdo artrītu. Atbildes reakcija abās monoterapijas grupās bija līdzīga ($p = 0,447$). No 342 pacientiem, kas sākotnēji bija randomizēti adalimumaba monoterapijai vai kombinētajai adalimumaba/metotreksāta terapijai un kas tika iesaistīti atklātajā pētījuma pagarinājumā, 171 pacients pabeidza 10 gadu ārstēšanu ar adalimumabu. No šiem pacientiem 109 (63,7%) pēc 10 gadu ārstēšanas, tika ziņots par remisiju.

Radiogrāfiskās izmaiņas

RA pētījumā III pacientiem, kuri saņēma adalimumabu un vidējais slimošanas ilgums ar reimatoīdo artrītu bija apmēram 11 gadu, locītavu strukturālo bojājumu noteica radiogrāfiski un novērtēja kā izmaiņas starp kopējo modificēto kopējo *Sharp* skalas punktu skaitu (*Total Sharp Score*, TSS) un tās komponentiem, eroziju skalas punktu skaitu un locītavas spraugas sašaurināšanās punktu skaitu. Pēc 6 un 12 mēnešiem adalimumaba/metotreksāta pacientiem tika konstatēts, ka locītavu izmaiņas radiogrāfiski ir progresējušas ievērojami mazāk nekā pacientiem, kuri saņēma tikai metotreksātu (skatīt 9. tabulu).

Atvērtā pagarinātās fāzes RA pētījumā III strukturālo bojājumu progresijas pakāpes mazināšanās pacientu apakšgrupā turpinās 8 un 10 gadus. Pēc 8 gadiem radiogrāfiski tika izmeklēts 81 no 207 pacientiem, kuri sākotnēji tika ārstēti ar 40 mg adalimumabu katru otro nedēļu. No šiem pacientiem 48 nekonstatēja strukturālo bojājumu progresēšanu, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, to izsakot ar mTSS izmaiņu, kas ir 0,5 vai mazāka. Pēc 10 gadiem radiogrāfiski tika izmeklēti 79 no 207 pacientiem, kuri sākotnēji tika ārstēti ar 40 mg adalimumabu katru otro nedēļu. No šiem pacientiem 40 nekonstatēja strukturālo bojājumu progresēšanu, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, to izsakot ar mTSS izmaiņu, kas ir 0,5 vai mazāka.

9. tabula. Radiogrāfiskās vidējās izmaiņas RA pētījumā III 12 mēnešu laikā

	Placebo /MTX ^a	Adalimumabs/ MTX 40 mg katru otro nedēļu	Placebo/MTX- adalimumabs/MTX (95% ticamības intervāls ^b)	p vērtība
Kopējais <i>Sharp</i> skalas punktu skaits	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
Eroziju skalas punktu skaits	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
LSS (JSN) ^d punktu skaits	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^a metotreksāts.

^b 95% ticamības intervāls punktu skaita atšķirībām starp metotreksātu un adalimumabu.

^c pamatots ar kategoriju analīzi.

^d Locītavas spraugas sašaurināšanās.

RA pētījumā V strukturālo locītavu bojājumu vērtēja radiogrāfiski un izteica kā modificēto kopējo Šarpa skalas punktu skaita pārmaiņu (skatīt 10. tabulu).

10. tabula. Radiogrāfiskās vidējās izmaiņas 52. nedēļā RA pētījumā V

	MTX n = 257 (95% ticamības intervāls)	Adalimumab s n = 274 (95% ticamības intervāls)	Adalimumabs/ MTX n = 268 (95% ticamības intervāls)	p vērtība^a	p vērtība^b	p vērtība^c
Šarpa skalas kopējais punktu skaits	5,7 (4,2–7,3)	3,0 (1,7–4,3)	1,3 (0,5–2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Eroziju skalas punktu skaits	3,7 (2,7–4,7)	1,7 (1,0–2,4)	0,8 (0,4–1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN punktu skaits	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 vērtība iegūta no metotreksāta monoterapijas un adalimumaba/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot *Mann-Whitney* U testu.

^b p vērtība iegūta no adalimumaba monoterapijas un adalimumaba/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot *Mann-Whitney* U testu.

^c p vērtība iegūta no adalimumaba monoterapijas un metotreksāta monoterapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot *Mann-Whitney* U testu.

Pēc 52 un 104 ārstēšanas nedēļām procentuālais pacientu īpatsvars, kuriem nebija slimības progresēšanas (modificētās *Sharp* skalas kopējā punktu skaita izmaiņas no sākotnējā stāvokļa $\leq 0,5$), adalimumaba/metotreksāta kombinētas terapijas gadījumā (attiecīgi 63,8% un 61,2%) bija nozīmīgi lielāks nekā metotreksāta monoterapijas (attiecīgi 37,4% un 33,5%) un adalimumaba monoterapijas gadījumā (attiecīgi 50,7%, $p < 0,002$ un 44,5%, $p < 0,001$).

Atklātā RA pētījuma V pagarinājumā pacientiem, kas sākotnēji bija randomizēti metotreksāta monoterapijai, adalimumaba monoterapijai un adalimumaba/metotreksāta kombinētai terapijai, modificētā kopējā *Sharp* skalas punktu skaita vidējās izmaiņas pēc 10 gadiem, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, bija attiecīgi 10,8; 9,2 un 3,9. Pacientu daļa, kuriem neuzrādījās radiogrāfisku progresēšanu, attiecīgi bija 31,3%, 23,7% un 36,7%.

Dzīves kvalitāte un fiziskās funkcijas

Visos četros adekvātos un labi kontrolētos pētījumos ar veselību saistīto dzīves kvalitāti un fiziskās funkcijas vērtēja, izmantojot Veselības vērtējuma aptaujas (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ) darba spēju zuduma indeksu, kas RA pētījumā III bija iepriekš noteiktais primārais mērķa kritērijs 52. nedēļā. Visas adalimumaba devas/shēmas visos četros pētījumos nodrošināja statistiski nozīmīgi labāku HAQ darba spēju zuduma indeksa uzlabošanos no sākotnējā stāvokļa līdz 6. mēnesim salīdzinājumā ar placebo un RA pētījumā III tādu pašu rezultātu konstatēja 52. nedēļā. Īsa veida veselības pārskata (SF-36) rezultāti par visām adalimumaba devām/shēmām visos četros pētījumos apstiprina šos rezultātus. 40 mg devai katru otro nedēļu bija statistiski nozīmīgs fiziskās komponentes apkopojuma (PCS) punktu skaits, kā arī statistiski nozīmīgs sāpju un vitalitātes sfēras punktu skaits. Statistiski nozīmīga noguruma mazināšanās, kas noteikta ar funkcionālu hroniskas slimības terapijas novērtējumu (*functional assessment of chronic illness therapy*, FACIT), punktu skaits bija visos trijos pētījumos, kuros tas tika vērtēts (RA pētījumi I, III, IV).

RA pētījumā III vairumam pacientu, kuriem tika sasniegta fizikālo funkciju uzlabošanās un kuri turpināja ārstēšanu, uzlabošanās tika novērota visa pētījuma atvērtās fāzes laikā līdz pat 520. nedēļai (120 mēnešiem). Dzīves kvalitātes uzlabošanās tika mērīta līdz 156. nedēļai (36 mēnešiem), un šajā laikā tās paaugstināšanās saglabājās.

RA pētījumā V HAQ darba spēju zuduma indeksa un SF-36 fiziskā komponentes uzlabošanās 52. nedēļā, kas saglabājās līdz 104. nedēļai, adalimumaba/metotreksāta kombinētās terapijas gadījumā bija lielāka ($p < 0,001$) nekā metotreksāta monoterapijas un adalimumaba monoterapijas gadījumā. No 250 pacientiem, kas pabeidza pētījuma atklāto pagarinājumu, fiziskās funkcijas uzlabošanās saglabājās visos 10 ārstēšanās gados.

Perēkļainā psoriāze pieaugušajiem

Adalimumaba lietošanas drošums un efektivitāte tika pētīta pieaugušiem pacientiem ar hronisku perēkļaino psoriāzi ($\geq 10\%$ KVL iesaiste un $(PASI) \geq 12$ vai ≥ 10), kuri randomizētos, dubultmaskētos pētījumos bija piemēroti sistēmiskai terapijai vai fototerapijai. Psoriāzes pētījumos I un II 73% iekļauto pacientu iepriekš bija saņēmuši sistēmisku terapiju vai fototerapiju. Adalimumaba lietošanas drošums un efektivitāte tika pētīta arī pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu hronisku perēkļaino psoriāzi un vienlaicīgu plauktu un/vai pēdu psoriāzi, kuri randomizētos, dubultmaskētos pētījumos bija piemēroti sistēmiskai terapijai (psoriāzes pētījums III).

Psoriāzes pētījumā I (REVEAL) tika vērtēti 1212 pacienti trijos ārstēšanas periodos. A periodā pacienti saņēma placebo vai adalimumabu 80 mg sākotnējā devā, pēc tam katru otro nedēļu 40 mg, sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas. Pēc 16 ārstēšanas nedēļām pacienti, kuri sasniedza vismaz PASI 75 atbildes reakciju (PASI punktu skaita uzlabošanās par vismaz 75% salīdzinājumā ar sākotnējo), sāka B periodu un atklāti saņēma 40 mg adalimumabu katru otro nedēļu. Pacienti, kuriem saglabājās $\geq$ PASI 75 atbildes reakcija 33. nedēļā un sākotnēji bija randomizēti aktīvajai terapijai A periodā, tika atkārtoti randomizēti C periodā 40 mg adalimumaba saņemšanai katru otro nedēļu vai placebo vēl papildus 19 nedēļas. Visās ārstēšanas grupās vidējais sākotnējais PASI punktu skaits bija 18,9 un sākotnējais ĀVN punktu skaits bija no “mērena” (53% iekļauto pētāmo personu) līdz “smagam” (41%) un “ļoti smagam” (6%).

Psoriāzes pētījums II (CHAMPION) 271 pacientam salīdzināja adalimumaba lietošanas efektivitāti un drošumu salīdzinājumā ar metotreksātu un placebo. Pacienti saņēma placebo, sākotnējo MTX 7,5 mg un pēc tam līdz 12. nedēļai devu palielināja līdz maksimālajai devai 25 mg, vai sākotnējo 80 mg adalimumaba devu un pēc tam katru otro nedēļu 40 mg (sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas ievadīšanas) 16 nedēļas ilgi. Nav pieejami dati, kas salīdzinātu adalimumabu un MTX pēc 16. terapijas nedēļas. Pacientiem, kuri saņēma MTX un sasniedza $\geq$ PASI 50 atbildes reakciju 8. un/vai 12. nedēļā, deva vairāk netika palielināta. Visās ārstēšanas grupās vidējais sākotnējais PASI punktu skaits bija 19,7 un sākotnējais ĀVN punktu skaits variēja no “viegla” ($<1\%$) līdz “mērenam” (48%), “smagam” (46%) un “ļoti smagam” (6%).

Pacienti, kuri piedalījās visos 2. un 3. fāzes psoriāzes pētījumos bija tiesīgi iesaistīties atklātā pētījuma pagarinājumā, kurā adalimumabs tika nozīmēts papildus vismaz 108 nedēļas.

Psoriāzes pētījumos I un II primārais mērķa kritērijs bija pacientu procentuālais īpatsvars, kuri sasniedza PASI 75 atbildes reakciju no sākotnējā brīža līdz 16. nedēļai (skatīt 11. un 12. tabulu).

11. tabula. Ps pētījums I (REVEAL) – efektivitātes rezultāti 16. nedēļā

	Placebo N = 398 n (%)	Adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu N = 814 n (%)
$\geq$ PASI 75 ^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
ĀVN: izzudis/minimāls	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a Procentuālais pacientu īpatsvars, kuri sasniedza PASI 75 atbildes reakciju, tika aprēķināta kā pēc centra pielāgotais skaits.

^b $p < 0,001$; adalimumabs, salīdzinot ar placebo.

12. tabula. Ps pētījums II (CHAMPION) – efektivitātes rezultāti 16. nedēļā

	Placebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu N = 108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a,b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c,d}
ĀVN: izzudis/minimāls	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a,b}

^a p < 0,001 – adalimumabs, salīdzinot ar placebo.

^b p < 0,001 – adalimumabs, salīdzinot ar metotreksātu.

^c p < 0,01 – adalimumabs, salīdzinot ar placebo.

^d p < 0,05 – adalimumabs, salīdzinot ar metotreksātu.

Psoriāzes pētījumā I 28% pacientu, kuriem bija atbildes reakcija PASI 75 un kuri 33. nedēļā tika atkārtoti randomizēti saņemot placebo, salīdzinot ar 5%, kuri turpināja lietot adalimumabu, p < 0,001, bija “adekvātas atbildes reakcijas zudums” (PASI punktu skaits pēc 33. nedēļas un vēlāk vai pirms 52. nedēļas, kura rezultātā bija < PASI 50 atbildes reakcija salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli ar minimālu PASI punktu skaita palielināšanos par 6 punktiem salīdzinājumā ar 33. nedēļu). No pacientiem, kuriem nebija adekvātas atbildes reakcijas pēc atkārtotās randomizācijas placebo saņemšanai un kuri tad tika iekļauti atklātajā pētījuma pagarinājumā, 38% (25/66) un 55% (36/66) atguva PASI 75 atbildes reakciju pēc attiecīgi 12 un 24 atkārtotas ārstēšanas nedēļām.

Kopā 233 pacienti, kuriem 16. nedēļā un 33. nedēļā bija atbildes reakcija PASI 75, 52 nedēļas turpināja saņemt adalimumaba terapiju psoriāzes pētījumā I un turpināja saņemt adalimumabu atklātos pētījuma pagarinājumos. Šiem pacientiem, pēc papildus 108 nedēļu atklātas terapijas (kopumā 160 nedēļas), atbildes reakciju PASI 75 un ĀVN izzudis vai minimāls rādītājs bija, attiecīgi 74,7% un 59,0%. Analīzē, kurā visi pacienti, kas pārtrauca dalību pētījumā blakusparādību vai efektivitātes trūkuma dēļ vai kuriem palielināja devas, tika uzskatīti par tādiem, kuriem nav atbildes reakcijas; šiem pacientiem, pēc papildus 108 nedēļu atklātas terapijas (kopumā 160 nedēļas), atbildes reakciju PASI 75 un ĀVN izzudis vai minimāls rādītājs bija attiecīgi 69,6% un 55,7%.

Atklātos pētījuma pagarinājumos, pārtraucot lietošanu, un atkārtotas ārstēšanas izvērtēšanā kopumā piedalījās 347 stabilas atbildes reakcijas respondenti. Atcelšanas perioda laikā psoriāzes simptomi atkārtojās, ar laika līdz recidīvam (pasliktināšanās līdz „vidējai” vai sliktākai ĀVN) mediānu apmēram 5 mēneši. Atcelšanas perioda laikā neviens no šiem pacientiem nepiedzīvoja rikošeta efektu. Pēc 16 nedēļu atkārtotas terapijas kopumā 76,5% (218/285) pacientu, kuri reģistrējās atkārtotas terapijas periodam, bija ĀVN “izzudis” vai “minimāls” atbildes reakcija, neatkarīgi no tā vai viņiem bija vai nebija recidīvs, pārtraucot lietošanu (attiecīgi, pacienti, kuriem bija recidīvs vai nebija recidīvs pārtraucot lietošanu 69,1% [123/178] un 88,8% [95/107]). Līdzīgs drošuma profils kā atcelšanas periodā tika novērots atkārtotas terapijas laikā.

Nozīmīga uzlabošanās 16. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli un placebo (pētījums I un II) un MTX (pētījums II), tika pierādīta DDKI (Dermatoloģiskais dzīves kvalitātes indekss). Pētījumā I bija arī nozīmīga fiziskā un mentālā kopīgā SF-36 punktu skaita uzlabošanās salīdzinājumā ar placebo.

Atklātā pētījuma pagarinājumā pacientiem, kuriem deva tika palielināta no 40 mg katru otro nedēļu līdz 40 mg katru nedēļu PASI atbildes reakcijas dēļ zem 50%, 26,4% (92/349) un 37,8% (132/349) pacientu sasniedza PASI 75 atbildes reakciju atbilstoši 12. un 24. nedēļā.

Psoriāzes pētījumā III (REACH) 72 pacientiem ar vidēji smagu vai smagu hronisku perēkļaino psoriāzi un plaukstu un/vai pēdu psoriāzi tika salīdzināta adalimumaba efektivitāte un drošums ar placebo. Pacienti sākumā saņēma 80 mg adalimumaba devu un pēc tam 40 mg katru otro nedēļu (vienu nedēļu pēc sākotnējās devas) vai placebo 16 nedēļas ilgi. 16. nedēļā, statistiski būtiski lielāka pacientu procentuālais īpatsvars, kas saņēma adalimumabu, sasniedza atbildes reakciju ĀVN “izzudis”

vai “gandrīz izzudis” uz rokām un/vai pēdām salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo (30,6%, salīdzinot ar 4,3%, attiecīgi [P = 0,014]).

Psoriāzes pētījumā IV tika salīdzināta adalimumaba efektivitāte un drošums ar placebo 217 pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu nagu psoriāzi. Pacienti saņēma 80 mg adalimumaba sākuma devu un pēc tam 40 mg katru otro nedēļu (sākot vienu nedēļu pēc sākuma devas) vai placebo 26 nedēļas ilgi. Pēc tam sekoja atklāta ārstēšana ar adalimumabu vēl 26 nedēļas ilgi. Nagu psoriāzes novērtējums ietvēra Modificētu nagu psoriāzes smaguma pakāpes indeksu (*Modified Nail Psoriasis Severity Index – mNAPSI*), Ārsta vispārējo roku nagu psoriāzes novērtējumu (*Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis – PGA-F*) un Nagu psoriāzes smaguma pakāpes indeksu (*Nail Psoriasis Severity Index – NAPSI*) (skatīt 13. tabulu). Adalimumaba lietošana uzlaboja stāvokli pacientiem ar nagu psoriāzi un dažādas pakāpes ādas bojājumiem (KVL $\geq 0\%$ (60% pacientu) un KVL $< 10\%$ un $\geq 5\%$ (40% pacientu)).

13. tabula. Ps pētījuma IV efektivitātes rezultāti 16., 26. un 52. nedēļā

Mērķa kritērijs	16. nedēļa Placebo kontrolgrupa		26. nedēļa Placebo kontrolgrupa		52. nedēļa Atklāts
	Placebo N = 108	Adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu N = 109	Placebo N = 108	Adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu N = 109	Adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu N = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
ĀVN-F izzudis/minimāls un ≥ 2 pakāpju uzlabošanās (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Procentuālās kopējā roku nagu NAPSI izmaiņas (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a p < 0,001; adalimumabs, salīdzinot ar placebo.

Ar adalimumabu ārstētiem pacientiem 26. nedēļā konstatēta statistiski nozīmīga DLQI uzlabošanās, salīdzinot ar placebo.

Krona slimība pieaugušajiem

Adalimumaba lietošanas drošums un efektivitāte randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos tika vērtēta vairāk nekā 1500 pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu Krona slimību (Krona slimības aktivitātes indekss (CDAI) ≥ 220 un ≤ 450). Bija atļauta vienlaicīga stabilu aminosalicilātu, kortikosteroīdu un/vai imūnmodulējošo līdzekļu devu lietošana, un 80% pacientu turpināja saņemt vismaz vienu no šiem līdzekļiem.

Klīniskās remisijas indukcija (definēta kā CDAI < 150) tika vērtēta divos pētījumos – KS pētījumā I (CLASSIC I) un KS pētījumā II (GAIN). KS pētījumā I 299 TNF antagonistus iepriekš nelietojuši pacienti tika randomizēti vienā no četrām terapijas grupām: placebo 0. un 2. nedēļā, 160 mg adalimumaba 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā, 80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā, 40 mg 0. nedēļā un 20 mg 2. nedēļā. KS pētījumā II 325 pacienti, kuriem bija izzudusi atbildes reakcija vai kuriem bija infliksimaba nepanesamība, tika randomizēti saņemt vai nu 160 mg adalimumabu 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā, vai placebo 0. un 2. nedēļā. Pacienti bez primāras atbildes reakcijas tika izslēgti no pētījumiem, tāpēc šie pacienti netika turpmāk novērtēti.

Klīniskās remisijas saglabāšanās tika vērtēta KS pētījumā III (CHARM). KS pētījumā III 854 pacienti atklāti saņēma 80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā. 4. nedēļā pacienti tika randomizēti saņemt 40 mg

reizi divās nedēļās, 40 mg reizi nedēļā vai placebo, un kopējais pētījuma ilgums bija 56 nedēļas. Pacienti ar klīnisku atbildes reakciju (CDAI samazināšanās ≥ 70) 4. nedēļā tika stratificēti un analizēti atsevišķi no tiem, kuriem 4. nedēļā nebija atbildes reakcijas. Pakāpeniska kortikosteroīdu lietošanas pārtraukšana tika atļauta pēc 8. nedēļas.

KS Pētījuma I un KS Pētījuma II remisijas indukcijas un atbildes reakcijas rādītājs parādīts 14. tabulā.

14. tabula. Klīniskās remisijas indukcija un atbildes reakcija (procentuālais pacientu īpatsvars)

	KS pētījums I: infliksimabu iepriekš nesaņēmuši pacienti			KS pētījums II: infliksimabu iepriekš saņēmuši pacienti	
	Placebo N = 74	Adalimumabs 80/40 mg N = 75	Adalimumabs 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Adalimumabs 160/80 mg N = 159
4. nedēļa					
Klīniska remisija	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klīniska atbildes reakcija (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Visas p vērtības attiecas uz sapārotiem procentuālā īpatsvara salīdzinājumiem starp adalimumabu un placebo.

* $p < 0,001$.

** $p < 0,01$.

Lietojot 160/80 mg un 80/40 mg indukcijas shēmas, 8. nedēļā tika novēroti līdzīgi remisijas rādītāji, un blakusparādības biežāk tika konstatētas 160/80 mg grupā.

KS pētījumā III 4. nedēļā 58% (499/854) pacientu bija klīniska atbildes reakcija un viņi tika novērtēti primārajā analizē. No tiem, kuriem 4. nedēļā bija klīniska atbildes reakcija, 48% iepriekš bija saņēmuši citu TNF antagonistu. Remisijas un atbildes reakcijas saglabāšanās rādītājs parādīts 15. tabulā. Klīniskās remisijas rezultāti saglabājās relatīvi nemainīgi neatkarīgi no iepriekšējās ārstēšanas ar TNF antagonistu.

Ar adalimumabu ārstētiem salīdzinājumā ar placebo 56. nedēļā tika statistiski nozīmīgi samazināts ar slimību saistītu hospitalizāciju un ķirurģiskās iejaukšanās biežums.

15. tabula. Klīniskās remisijas saglabāšanās un atbildes reakcija (procentuālais pacientu īpatsvars)

	Placebo	Adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu	Adalimumabs 40 mg katru nedēļu
26. nedēļa	N = 170	N = 172	N = 157
Klīniska remisija	17%	40%*	47%*
Klīniska atbildes reakcija (CR-100)	27%	52%*	52%*
Pacienti remisijā bez steroīdiem ≥ 90 dienas ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. nedēļa	N = 170	N = 172	N = 157
Klīniska remisija	12%	36%*	41%*
Klīniska atbildes reakcija (CR-100)	17%	41%*	48%*
Pacienti remisijā bez steroīdiem ≥ 90 dienas ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* $p < 0,001$ – adalimumaba un placebo pāru procentuālo daļu salīdzinājumiem

** $p < 0,02$ – adalimumaba un placebo pāru procentuālo daļu salīdzinājumiem

	Placebo	Adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu	Adalimumabs 40 mg katru nedēļu
--	---------	---	--------------------------------------

^a No tiem, kuri sākotnējā stāvoklī saņēma kortikosteroīdus.

No pacientiem, kuriem 4. nedēļā nebija atbildes reakcijas, 43% adalimumaba balstterapiju saņēmušo pacientu bija atbildes reakcija līdz 12. nedēļai, salīdzinot ar 30% pacientu, kuri saņēma placebo balstterapiju. Šie rezultāti liecina, ka dažiem pacientiem, kuriem līdz 4. nedēļai nav bijis atbildes reakcijas, var būt noderīga balstterapija līdz 12. nedēļai. Terapijas turpināšana pēc 12. nedēļas neizraisīja nozīmīgi vairāk atbildes reakciju (skatīt 4.2. apakšpunktu).

117/276 pacienti no KS pētījuma I un 272/777 pacienti no KS pētījuma II un III tika novēroti vismaz 3 gadus atklātā adalimumaba terapijas pētījumā. Attiecīgi 88 un 189 pacienti, turpināja būt klīniskā remisijā. Klīniskā atbildes reakcija (CR-100) tika saglabāta attiecīgi 102 un 233 pacientiem.

Dzīves kvalitāte

KS pētījumā I un KS pētījumā II 4. nedēļā pacientiem, kuri tika randomizēti saņemt adalimumabu 80/40 mg un 160/80 mg, tika sasniegta statistiski nozīmīga slimībai specifiskā iekaisīgās zarnu slimības aptaujas (*inflammatory bowel disease questionnaire – IBDQ*) kopējā punktu skaita uzlabošanās salīdzinājumā ar placebo, kā arī tā tika novērota 26. un 56. nedēļā KS pētījumā III adalimumaba terapijas grupās, salīdzinot ar placebo grupu.

Uveīts pieaugušajiem

Divos randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos (UV I un II) tika vērtēts adalimumaba drošums un efektivitāte pieaugušiem pacientiem ar neinfekciozu vidusslāņa, mugurējo uveītu un panuveītu, izņemot pacientus ar izolētu priekšējo uveītu. Pacienti saņēma placebo vai adalimumaba 80 mg sākuma devu, pēc tam vienu nedēļu pēc sākuma devas saņemšanas adalimumabu 40 mg katru otro nedēļu. Tika atļauta viena nebioloģiska imūnsupresīva līdzekļa stabila devu lietošana.

Pētījumā UV I vērtēja 217 pacientus ar aktīvu uveītu, neraugoties uz terapiju ar kortikosteroīdiem (perorāls prednizons 10–60 mg/dienā). Iekļaujoties pētījumā, visi pacienti 2 nedēļas saņēma standarta prednizona devu 60 mg/dienā ar sekojošu obligātu pakāpenisku devas samazināšanu un pilnīgu kortikosteroīdu lietošanas pārtraukšanu 15. nedēļā.

Pētījumā UV II tika vērtēti 226 pacienti, kuriem pētījuma sākumā bija pasīvs, ar kortikosteroīdiem (perorālu prednizonu devā 10–35 mg/dienā) ilgstoši ārstējams uveīts, lai kontrolētu slimību. Vēlāk pacientiem šo zāļu deva obligāti bija pakāpeniski jāsamazina tā, lai kortikosteroīda lietošana līdz 19. nedēļai tiktu pilnībā pārtraukta.

Primārais mērķa kritērijs abos pētījumos bija “laiks līdz terapijas neveiksmei”. Terapijas neveiksme definēta kā multifaktoriāls iznākums, pamatojoties uz iekaisīgiem horioretināliem un/vai tīklenes asinsvadu bojājumiem, priekšējā kambara (PK) šūnu pakāpes, stiklveida ķermeņa apduļķošanās (*vitreous haze*, VH) pakāpes un labākā korigētā redzes asumu (*best corrected visual acuity*, BCVA).

Pacienti, kuri pabeidza dalību pētījumos UV I un UV II, bija tiesīgi iesaistīties nekontrolētā ilgtermiņa pētījuma pagarinājumā, kura sākotnējais plānotais ilgums bija 78 nedēļas. Pacientiem tika atļauts turpināt lietot pētījuma zāles arī pēc 78. nedēļas, līdz viņiem bija pieejams adalimumabs.

Klīniska atbildes reakcija

Abu pētījumu rezultāti ir pierādījuši, ka, salīdzinājumā ar placebo saņēmušajiem pacientiem, ar adalimumabu ārstētajiem pacientiem statistiski nozīmīgi samazinās ārstēšanas neveiksmes risks (skatīt 16. tabulu). Abos pētījumos konstatēja agrīnu un stabilu adalimumaba ietekmi attiecībā uz terapijas neveiksmi, salīdzinot ar placebo (skatīt 1. attēlu).

16. tabula. Laiks līdz terapijas neveiksmei pētījumos UV I un UV II

Analīze Terapija	N	Neveiksme N (%)	Mediānais laiks līdz neveiksmei (mēneši)	RA ^a	TI 95% RA ^a	P vērtība ^b
Laiks līdz terapijas neveiksmei 6. nedēļā vai pēc tam pētījumā UV I						
Primārā analīze (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumabs	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
Laiks līdz terapijas neveiksmei 2. nedēļā vai pēc tam pētījumā UV II						
Primārā analīze (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumabs	115	45 (39,1)	NN ^c	0,57	0,39; 0,84	0,004

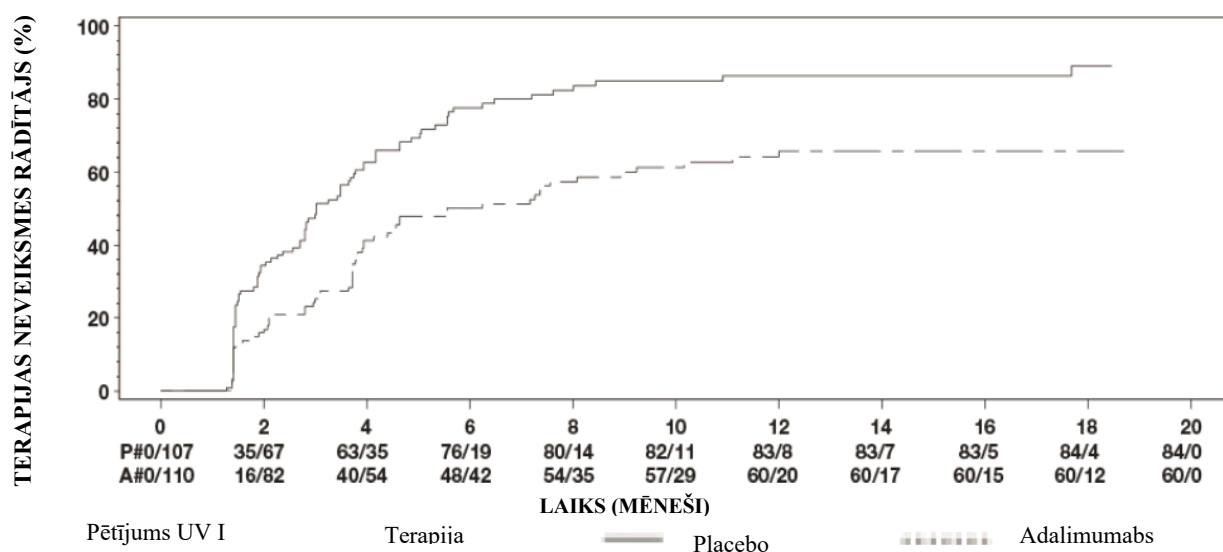
Piezīme. Laiks līdz terapijas neveiksmei 6. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV I), vai 2. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV II), tika uzskaitīts kā notikums. Izslēgšana no pētījuma citu iemeslu dēļ nekā terapijas neveiksme tika cenzēta izslēgšanas laikā.

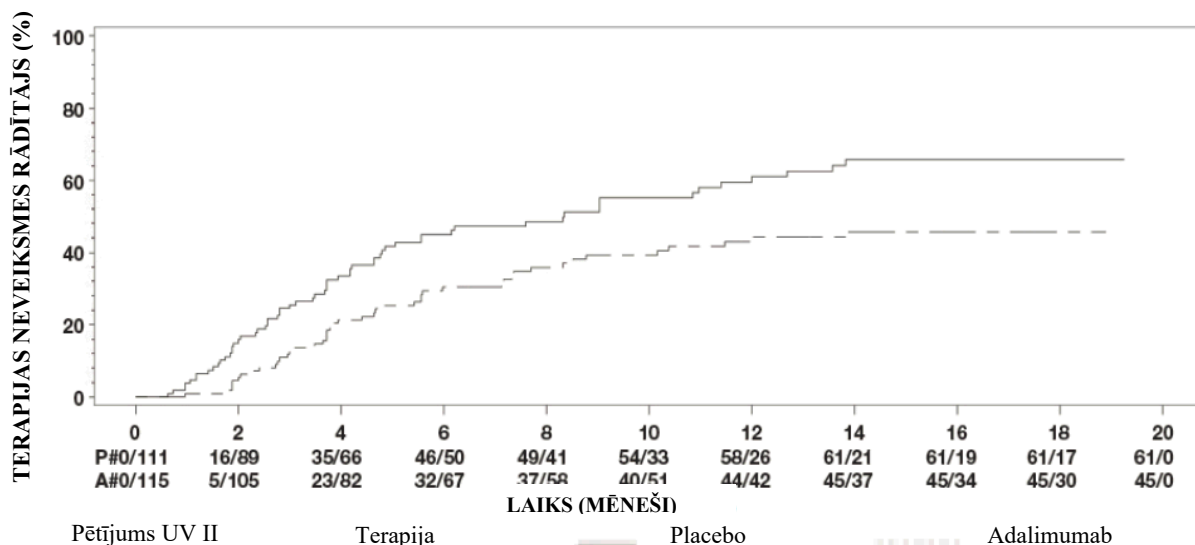
^a adalimumaba vs placebo RA no proporcionālas riska regresijas, kur ārstēšana ir faktors.

^b divpusēja p vērtība no *log rank* testa.

^c NN = nav nosakāms. Notikumu konstatēja mazāk nekā pusei riskam pakļauto personu.

1. attēls. Kaplāna-Meijera līkne, kas apkopo laiku līdz terapijas neveiksmei 6. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV I), vai 2. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV II)





Piezīme. P# = placebo (notikumu skaits/riskam pakļauto personu skaits); A# = adalimumabs (notikumu skaits/riskam pakļauto personu skaits).

Pētījumā UV I statistiski nozīmīgu atšķirību par labu adalimumabam, salīdzinot ar placebo, novēroja katrai terapijas neveiksmes sastāvdaļai. Pētījumā UV II statistiski nozīmīgu atšķirību novēroja vienīgi redzes asumam, citi sastāvdaļu rādītāji skaitliski bija labāki adalimumaba grupā.

No 424 personām, kas tika iekļautas pētījumu UV I un UV II nekontrolētos ilgstošajos pagarinājumos, 60 personas tika atzītas par nepiemērotām (piemēram, neatbilstības dēļ vai diabētiskās retinopātijas sekundāro komplikāciju dēļ, kataraktas operācijas vai vitrektomijas dēļ) un izslēgtas no efektivitātes primārās analīzes. No 364 atlikušajiem pacientiem 269 vērtējamie pacienti (74%) sasniedza 78 nedēļas ilgu nemaskētu ārstēšanu ar adalimumabu. Saskaņā ar novēroto datu principu 216 pacientiem (80,3%) bija iestājusies remisija (nebija aktīvu iekaisīgu bojājumu, AC šūnu pakāpe $\leq 0,5+$, VH pakāpe $\leq 0,5+$), vienlaicīgi lietojot $\leq 7,5$ mg lielas steroīdu dienas devas, un 178 pacientiem (66,2%) bija iestājusies remisija bez steroīdu lietošanas. 78. nedēļā 88,6% acu labākais koriģētais redzes asums (BCVA) bija vai nu uzlabojies vai palicis nemainīgs (pēc pasliktināšanās par < 5 zīmēm). Dati pēc 78. nedēļas parasti atbilda šiem rezultātiem, taču iekļauto personu skaits pēc šī laika samazinājās. Kopumā no pacientiem, kas pārtrauca dalību pētījumā, 18% pacientu tas notika nevēlamo blakusparādību dēļ, un 8% pacientu – nepietiekamas adalimumaba izraisītas atbildes reakcijas dēļ.

Dzīves kvalitāte

Abos pētījumos pacientu ziņotie iznākumi attiecībā uz ar redzi saistītām funkcijām tika mērīti, izmantojot NEI VFQ-25. Vairumā apakšgrupu adalimumabam bija skaitliski labāki rezultāti, taču statistiski nozīmīgas atšķirības novēroja vispārējās redzes, sāpju acīs, redzes tuvumā, psihiskās veselības un kopējā punktu skaita apakšgrupās pētījumā UV I un vispārējās redzes un psihiskās veselības apakšgrupās pētījumā UV II. Ar redzi saistīta ietekme adalimumaba grupā nebija skaitliski pārāka krāsu redzes apakšgrupā pētījumā UV I un krāsu redzes, perifēriskās redzes un redzes tuvumā apakšgrupās pētījumā UV II.

Imūngenitāte

Ārstēšanas laikā ar adalimumabu var veidoties antivielas pret adalimumabu. Antivielu veidošanās pret adalimumabu ir saistīta ar palielinātu adalimumaba klīrensu un samazinātu efektivitāti. Nav acīmredzamas sakarības starp antivielu klātbūtni pret adalimumabu un blakusparādību rašanos.

Pediatriskā populācija

Juvenils idiopātisks artrīts (JIA)

Poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts (pJIA)

Adalimumaba drošums un efektivitāte tika vērtēta divos pētījumos (pJIA I un II) bērniem ar aktīvu poliartikulāru vai poliartikulāru juvenila idiopātiska artrīta gaitu, kuriem bija dažādi JIA sāksnās veidi (visbiežāk negatīvs vai pozitīvs reimatoīdā faktora poliartrīts un paplašinātais oligoartrīts).

pJIA I

Adalimumaba lietošanas drošums un efektivitāte tika vērtēta daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, paralēlu grupu pētījumā 171 bērnam (4–17 gadu vecumā) ar poliartikulāru JIA. Atklātajā ievadfāzē (*open-label lead in phase*, OL LI) pacienti tika stratificēti divās grupās – ar MTX (metotreksātu) ārstēto pacientu grupā un tādu pacientu grupā, kuri nebija ārstēti ar MTX. Pacienti, kuri nebija ārstēti ar MTX, vai nu nebija saņēmuši MTX vispār, vai tā lietošana bija pārtraukta vismaz divas nedēļas pirms pētījuma zāļu lietošanas. Pacienti turpināja lietot stabilas nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NPL) un/vai prednizona devas ($\leq 0,2$ mg/kg/dienā vai maksimāli 10 mg/dienā). OL LI fāzē visi pacienti saņēma 24 mg/m² vai maksimāli 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu 16 nedēļas. Pacientu sadalījums pēc vecuma un minimālās, vidējās un maksimālās devas, kas saņemta OL LI fāzē, parādītas 17. tabulā.

17. tabula. Pacientu sadalījums pēc vecuma un OL LI fāzē saņemtās adalimumaba devas

Vecuma grupa	Pacientu skaits sākumā n (%)	Minimālā, vidējā un maksimālā deva
4 līdz 7 gadi	31 (18,1)	10, 20 un 25 mg
8 līdz 12 gadi	71 (41,5)	20, 25 un 40 mg
13 līdz 17 gadi	69 (40,4)	25, 40 un 40 mg

Pacienti, kuriem 16. nedēļā konstatēja Pediatrisko ACR 30 atbildes reakciju, bija piemēroti nejaušinātai iedalīšanai dubultmaskētajā (DB – *double blind*) fāzē, un saņēma vai nu adalimumabu 24 mg/m² līdz pat 40 mg, vai placebo katru otro nedēļu vēl 32 nedēļas vai līdz slimības uzliesmojumam. Slimības uzliesmojuma kritēriji tika definēti kā pasliktināšanās par $\geq 30\%$, salīdzinot ar sākumstāvokli ≥ 3 no 6 Pediatriskā ACR pamatkritērijiem, ≥ 2 aktīvas locītavas un uzlabošanās par $>30\%$ ne vairāk kā 1 no 6 kritērijiem. Pēc 32 nedēļām vai slimības uzliesmojuma brīdī pacienti bija piemēroti iekļaušanai atklātajā pagarinājuma fāzē.

18. tabula. Ped ACR 30 atbildes reakcijas JIA pētījumā

Grupa	MTX		Bez MTX	
Fāze				
OL LI 16 nedēļas				
Ped ACR 30 atbildes reakcija (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Efektivitātes rezultāti				
Dubultmaskētā, 32 nedēļas	Adalimumabs/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumabs (N = 30)	Placebo (N = 28)
Slimības uzliesmojumi 32 nedēļu perioda beigās ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^c
Laika mediāna līdz slimības uzliesmojumam	> 32 nedēļas	20 nedēļas	> 32 nedēļas	14 nedēļas

^a Pediatrikās (Ped) ACR 30/50/70 atbildes reakcijas 48. nedēļā ievērojami pārsniedz atbildes reakcijas ar placebo ārstētiem pacientiem.

^b $p = 0,015$

^c $p = 0,031$

No tiem, kuriem bija atbildes reakcija 16. nedēļā ($n = 144$), Pediatrikā ACR 30/50/70/90 atbildes reakcijas saglabājās līdz sešiem gadiem OLE (*Open Label Extension*) fāzē pacientiem, kuri saņēma adalimumabu visā pētījuma laikā. 6 gadus vai ilgāk ārstēja kopumā 19 pacientus, no kuriem 11 bija sākotnējā vecuma grupā 4 līdz 12 gadi, bet 8 – sākotnējā vecuma grupā 13 līdz 17 gadi.

Vispārējās atbildes reakcijas bija kopumā labākas, un mazākam pacientu skaitam izveidojās antivielas, ārstējot ar adalimumaba un MTX kombināciju, salīdzinot tikai ar adalimumaba terapiju. Ņemot vērā šos rezultātus, adalimumabu ieteicams lietot kombinācijā ar MTX, bet pacientiem, kuriem MTX lietošana nav piemērota, – monoterapijā (skatīt 4.2 apakšpunktu).

pJIA II

Adalimumaba drošums un efektivitāte tika vērtēta atklātā, daudzcentru pētījumā ar 32 bērniem (vecumā no 2 līdz < 4 gadiem, vai 4 gadus veciem un vecākiem, bet ar ķermeņa masu < 15 kg), kuriem bija vidēji smags vai smags aktīvs poliartikulārs JIA. Pacienti saņēma 24 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma (ĶVL) līdz maksimāli 20 mg adalimumaba katru otro nedēļu, kā vienu devu subkutānas injekcijas veidā vismaz 24 nedēļas. Pētījuma laikā vairums pacientu vienlaikus lietoja MTX, mazāk lietojot kortikosteroīdus vai NPL.

Izmantojot novēroto datu pieeju, 12. un 24. nedēļās Pediatrikā ACR 30 atbildes reakcija bija attiecīgi 93,5% un 90,0%. Proporcionālais pacientu skaits, kam 12. un 24. nedēļās Pediatrikā ACR 50/70/90 bija attiecīgi 90,3%/61,3%/38,7% un 83,3%/73,3%/36,7%. No tiem, kuriem bija atbildes reakcija (Pediatrikā ACR 30) 24. nedēļā ($n=27$ no 30 pacientiem), Pediatrikā ACR 30 atbildes reakcija saglabājās līdz 60 nedēļām OLE fāzē pacientiem, kuri saņēma adalimumabu visā pētījuma laikā. 60 nedēļas vai ilgāk ārstēja kopumā 20 pacientus.

Ar entezītu saistīts artrīts

Adalimumaba lietošanas drošumu un efektivitāti vērtēja daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā pētījumā 46 pediatrikiem pacientiem (6 – 17 gadus veciem) ar vidēji smagu ar entezītu saistītu artrītu. Pacienti tika nejaušināti iedalīti, lai saņemtu vai nu 24 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma (BSA) adalimumabs maksimāli līdz 40 mg, vai placebo katru otro nedēļu 12 nedēļas. Pēc dubultmaskētā perioda bija atklātas lietošanas (OL) periods, kura laikā pacienti saņēma 24 mg/m² BSA adalimumabs maksimāli līdz 40 mg katru otro nedēļu subkutāni vēl 192 nedēļas. Primārais mērķa kritērijs bija procentuālā aktīvā artrīta skarto locītavu skaita (pietūkums ne deformācijas dēļ vai locītavas ar zaudētām kustībām plus sāpes un/vai jutīgums) izmaiņas starp sākumstāvokli un 12. nedēļu, ko sasniedza ar vidējo procentuālo samazinājumu -62,6% (mediānā procentuālā pārmaiņa -88,9%) pacientiem adalimumaba grupā, salīdzinot ar -11,6% (mediānā procentuālā pārmaiņa -50,0%) pacientiem placebo grupā. 26 no 31 (84%) pacienta adalimumaba grupā, kas turpināja pētījumu, aktīvā artrīta skarto locītavu skaita samazinājums saglabājās OL periodā līdz 156. nedēļai. Lai gan statistiski nenozīmīgi, vairumam pacientu konstatēja sekundāro mērķa kritēriju, kā piemēram, entezīta vietu skaita, jutīgu locītavu skaita (TJC), pietūkušu locītavu skaita (SJC), pediatrikās ACR 50 atbildes reakcijas un pediatrikās ACR 70 atbildes reakcijas klīnisku uzlabošanos.

Perēkļainā psoriāze bērniem

Adalimumaba efektivitāte tika vērtēta randomizētā, dubultmaskētā, kontrolētā pētījumā ar 114 pediatrikajiem pacientiem no 4 gadu vecuma ar smagu hronisku perēkļainu psoriāzi (kā noteikts Ārstu vispārējā novērtējumā (ĀVN), ≥ 4 vai $> 20\%$ BSA iesaiste vai $> 10\%$ BSA iesaiste ar ļoti lieliem bojājumiem vai Psoriāzes laukuma un smaguma pakāpes indekss (PASI) ≥ 20 vai ≥ 10 ar attiecīgu klīnisku sejas, ģenitālo vai plaukstu/pēdu iesaisti), kas netika atbilstoši kontrolēti ar sistēmisko terapiju un helioterapiju vai fototerapiju.

Pacienti saņēma adalimumabu 0,8 mg/kg katru otro nedēļu (līdz 40 mg), 0,4 mg/kg katru otro nedēļu (līdz 20 mg) vai metotreksātu 0,1 – 0,4 mg/kg katru nedēļu (līdz 25 mg). 16. nedēļā vairāk pacientiem, kas bija nejaušināti iedalīti adalimumaba 0,8 mg/kg lietošanai, bija pozitīva efektivitātes atbildes reakcija (piemēram, PASI 75), nekā tiem, kas tika nejaušināti iedalīti 0,4 mg/kg lietošanai reizi divas nedēļās vai MTX lietošanai.

19. tabula. Perēklainās psoriāzes bērniem efektivitātes rezultāti 16. nedēļā

	MTX ^a N = 37	Adalimumabs 0,8 mg/kg katru 2. ned. N = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
ĀVN: tīrais/minimālais	15 (40,5%)	23 (60,5%)

^a MTX = metotreksāts.

^b P = 0,027, adalimumabs 0,8 mg/kg, salīdzinot ar MTX.

^c P = 0,083, adalimumabs 0,8 mg/kg, salīdzinot ar MTX.

Pacientiem, kas sasniedza PASI 75 un ĀVN skaidrās vai minimālās atbildes reakcijas, tika pārtraukta ārstēšana līdz 36 nedēļām un tika novērots slimības kontroles trūkums (t.i., ĀVN pasliktināšanās vismaz par 2 vienībām). Šādiem pacientiem tika dots adalimumabs 0,8 mg/kg katru otro nedēļu vēl 16 nedēļas un novērotie atbildes reakciju rādītāji bija vienādi ar iepriekšējo dubultmaskēto periodu: PASI 75 atbildes reakcija 78,9% gadījumu (15 no 19 subjektiem) un ĀVN skaidrā vai minimālā atbildes reakcija 52,6% gadījumu (10 no 19 subjektiem).

Pētījuma atklātajā daļā PASI 75 un ĀVN skaidrās vai minimālās atbildes reakcijas tika saglabātas vēl papildu 52 nedēļas bez jauniem drošuma atklājumiem.

Krona slimība bērniem

Adalimumabs tika vērtēts daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā klīniskā pētījumā, kas bija plānots, lai vērtētu indukcijas un balstterapijas efektivitāti un drošumu, lietojot devas atkarībā no ķermeņa masas (< 40 kg vai ≥ 40 kg) 192 pediatriem pacientiem 6–17 (ieskaitot) gadu vecumā ar vidēji smagu vai smagu Krona slimību (KS), definētu kā Pediatrikā Krona slimības aktivitātes indeksa (PKSAI) punktu skaits > 30. Pētāmajām personām bija jābūt neveiksmīgai KS konvencionālajai terapijai (arī ar kortikosteroīdu un/vai imūnmodulatoru). Pētāmajām personām varēja arī iepriekš būt izzdusi atbildes reakcija uz infliksimabu vai tā nepanesamība.

Visas pētāmās personas saņēma atklātu indukcijas terapiju devā, kas bija atkarīga no ķermeņa masas pētījuma sākumā: 160 mg 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā pētāmajām personām ar ķermeņa masu ≥ 40 kg un attiecīgi 80 mg un 40 mg pētāmajām personām ar ķermeņa masu < 40 kg.

Ceturtajā nedēļā pētāmās personas tika randomizētas attiecībā 1 : 1 atkarībā no ķermeņa masas saņemt vai nu mazas devas, vai standarta devas balstterapijas shēmu, kā parādīts 20. tabulā.

20. tabula. Balstterapijas shēma

Pacienta ķermeņa masa	Maza deva	Standarta deva
< 40 kg	10 mg reizi 2 ned.	20 mg reizi 2 ned.
≥ 40 kg	20 mg reizi 2 ned.	40 mg reizi 2 ned.

Efektivitātes rezultāti

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija klīniska remisija 26. nedēļā, kas definēta kā PKSAI punktu skaits ≤ 10.

Klīniskas remisijas un klīniskas atbildes reakcijas (definētas kā PKSAI punktu skaita samazinājums par vismaz 15 punktiem, salīdzinot ar sākumstāvokli) biežums parādīts 21. tabulā. Kortikosteroīdu vai imūnmodulatoru lietošanas pārtraukšanas biežums parādīts 22. tabulā.

21. tabula. Pediatriskais KS pētījums – PKSAI klīniskā remisija un atbildes reakcija

	Standarta deva 40/20 mg reizi 2 ned. N = 93	Maza deva 20/10 mg reizi 2 ned. N = 95	P vērtība*
26. nedēļa			
Klīniska remisija	38,7%	28,4%	0,075
Klīniska atbildes reakcija	59,1%	48,4%	0,073
52. nedēļa			
Klīniska remisija	33,3%	23,2%	0,100
Klīniska atbildes reakcija	41,9%	28,4%	0,038

* salīdzināta p vērtība standarta devai pret mazu devu

22. tabula. Pediatriskais KS pētījums – Kortikosteroīdu vai imūnmodulatoru lietošanas pārtraukšana un fistulas remisija

	Standarta deva 40/20 mg reizi 2 ned.	Maza deva 20/10 mg reizi 2 ned.	P vērtība¹
Pārtraukta kortikosteroīdu lietošana	N = 33	N = 38	
26. nedēļa	84,8%	65,8%	0,066
52. nedēļa	69,7%	60,5%	0,420
Pārtraukta imūnmodulatoru lietošana²	N = 60	N = 57	
52. nedēļa	30,0%	29,8%	0,983
Fistulas remisija³	N = 15	N = 21	
26. nedēļa	46,7%	38,1%	0,608
52. nedēļa	40,0%	23,8%	0,303

¹ Salīdzināta p vērtība standarta devai pret mazu devu.

² Ārstēšanu ar imūnsupresantu varēja pārtraukt 26. nedēļā vai vēlāk pēc pētnieka ieskatiem, ja pētāmā persona bija sasniegusi klīniskās atbildes reakcijas kritēriju.

³ Definēta kā visu fistulu slēgšanās, kas bija sulojušas sākumā, vismaz divās secīgās vizītēs vēlāk.

Abās ārstēšanas grupās līdz 26. un 52. nedēļai novēroja statistiski nozīmīgu ķermeņa masas indeksa un augšanas ātruma palielinājumu (uzlabošanos), salīdzinot ar sākumstāvokli.

Abās ārstēšanas grupās novēroja arī statistiski un klīniski nozīmīgu dzīves kvalitātes raksturlielumu (arī IMPACT III) uzlabošanos, salīdzinot ar sākumstāvokli.

Viens simts pacientu (n = 100), kuri bija piedalījušies pētījumā par Krona slimības ārstēšanu bērniem, turpināja piedalīties ilgstošā nemaskētā pētījuma pagarinājumā. Pēc piecus gadus ilgas adalimumaba terapijas 74% pacientu jeb 37 no 50 pētījumā palikušajiem pacientiem turpinājās klīniska remisija, un 92% pacientu jeb 46 no 50 pacientiem, vērtējot pēc Bērnu Krona slimības aktivitātes indeksa (BKSAI), turpinājās klīniska atbildes reakcija.

Uveīts bērniem

Adalimumaba drošums un efektivitāte ir vērtēta randomizētā, dubultmaskētā, kontrolētā pētījumā ar 90 pediatriskiem pacientiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem, kuriem bija aktīvs, neskatoties uz vismaz 12 nedēļas ilgu metotreksāta terapiju refraktārs, ar JIA saistīts neinfekciozs acs priekšējās kameras uveīts. Pacienti katru otro nedēļu kombinācijā ar sākotnējo metotreksāta devu saņēma placebo vai 20 mg

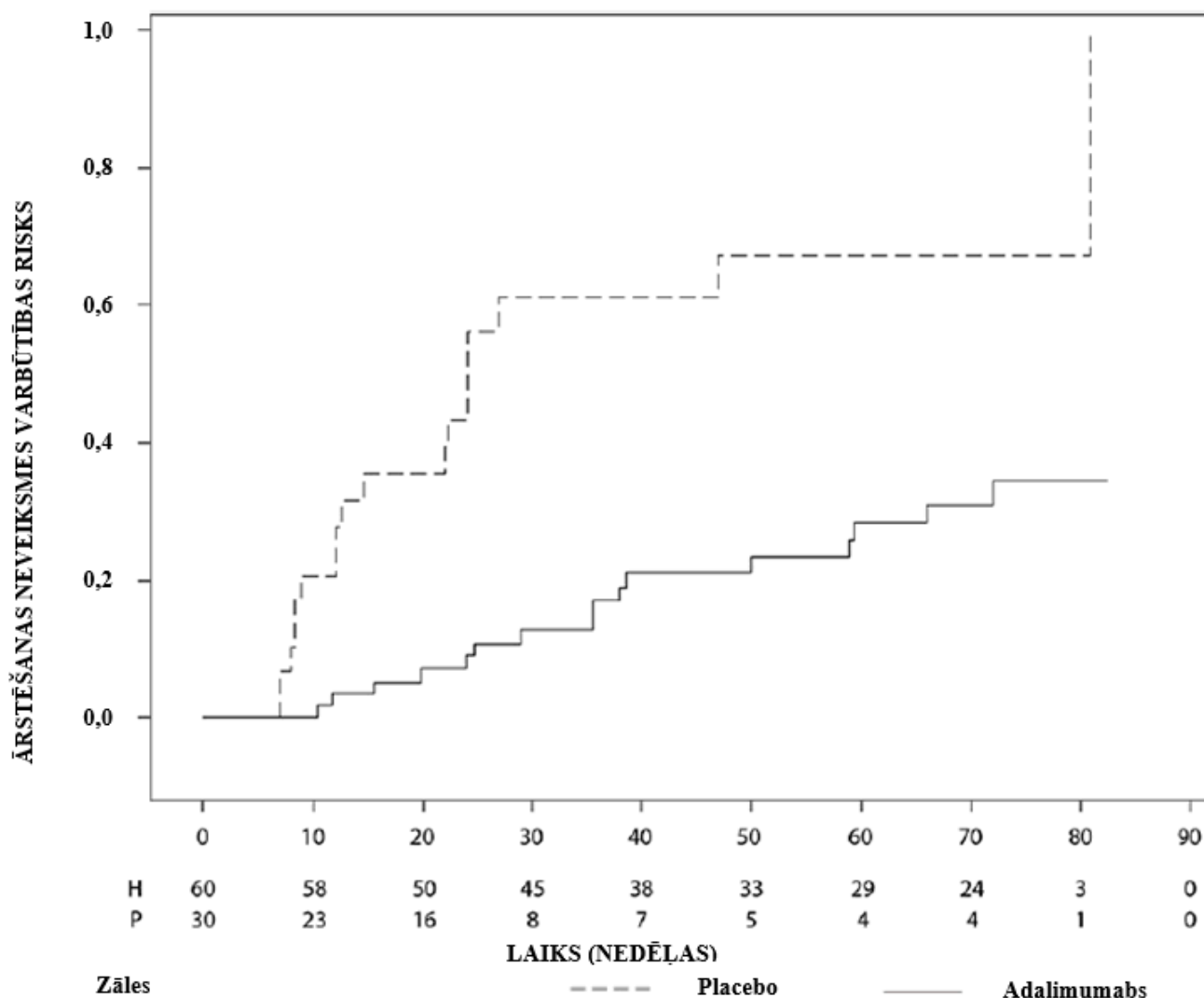
adalimumaba devas (ja viņu ķermeņa masa bija < 30 kg) vai 40 mg adalimumaba devas (ja viņu ķermeņa masa bija ≥ 30 kg).

Primārais mērķa kritērijs bija “laiks līdz ārstēšanas neveiksmei”. Ārstēšanas neveiksmi raksturojošie faktori bija acu iekaisuma pastiprināšanās vai ilgstoša stāvokļa neuzlabošanās, stāvokļa daļēja uzlabošanās kopā ar noturīgu acu blakusslimību rašanos vai acu blakusslimību pastiprināšanos, pētījuma laikā neatļautu zāļu vienlaicīga lietošana un ilgstoša ārstēšanas pārtraukšana.

Klīniskā atbildes reakcija

Salīdzinājumā ar placebo adalimumabs nozīmīgi aizkavēja laiku līdz ārstēšanas neveiksmei (skatīt 2. attēlu, saskaņā ar *Log rank* testu p vērtība ir < 0,0001). Laika mediāna līdz ārstēšanas neveiksmei bija 24,1 nedēļa placebo saņemušajiem pacientiem, bet pacientiem, kas tika ārstēti ar adalimumabu, laika mediāna nebija aprēķināma, jo ārstēšanas neveiksme tika novērota mazāk nekā pusei šo pacientu. Salīdzinājumā ar placebo, adalimumabs būtiski (par 75%) samazināja ārstēšanas neveiksmes risku, un to pierāda riska attiecība (RA = 0,25 [95% TI: 0,12; 0,49]).

2. attēls. Kaplana-Meijera līkne, kas raksturo laiku līdz ārstēšanas neveiksmei pētījumā par uveītu bērniem



Piezīme. P – placebo (riskam pakļauto pacientu skaits); A – adalimumabs (riskam pakļauto pacientu skaits).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās un izkļiede

Pēc 24 mg/m² (maksimāli 40 mg) devas subkutānas ievadīšanas reizi divās nedēļās pacientiem ar poliartikulāru juvenīlu idiopātisko artrītu (JIA) vecumā no 4–17 gadiem vidējā zemākā adalimumaba līdzsvara koncentrācija serumā (vērtības izmērītas no 20. līdz 48. nedēļai) bija $5,6 \pm 5,6$ µg/ml (102% CV) adalimumaba terapijas gadījumā bez vienlaicīgas metotreksāta lietošanas un $10,9 \pm 5,2$ µg/ml (47,7% CV), vienlaicīgi lietojot metotreksātu.

Pacientiem ar poliartikulāro JIA, kas bija vecumā no 2 līdz < 4 gadiem vai vecumā no 4 gadiem ar ķermeņa masu < 15 kg, saņemot adalimumabu 24 mg/m² vidējā zemākā adalimumaba līdzsvara koncentrācija serumā bija $6,0 \pm 6,1$ µg/ml (101% CV) adalimumaba terapijas gadījumā bez vienlaicīgas metotreksāta lietošanas un $7,9 \pm 5,6$ µg/ml (71,2% CV), vienlaicīgi lietojot metotreksātu.

Pēc 24 mg/m² (maksimāli 40 mg) lietošanas subkutāni katru otro nedēļu ar entezītu saistīta artrīta pacientiem 6–17 gadu vecumā vidējā zemākā adalimumaba līdzsvara koncentrācija serumā (noteikta 24. nedēļā) bija $8,8 \pm 6,6$ µg/ml, lietojot adalimumabu bez vienlaicīga metotreksāta, un $11,8 \pm 4,3$ µg/ml, lietojot kopā ar metotreksātu.

Pediatriem pacientiem ar hronisku perēkļaino psoriāzi pēc 0,8 mg/kg lielu devu (maksimāli 40 mg) subkutānas ievadīšanas katru otro nedēļu, adalimumaba vidējā $\pm$ SN zemākā līdzsvara koncentrācija bija aptuveni $7,4 \pm 5,8$ µg/ml (79% CV).

Pediatriem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu KS atklāti lietotā adalimumaba indukcijas deva bija 160/80 mg vai 80/40 mg attiecīgi 0. un 2. nedēļā atkarībā no ķermeņa masas 40 kg atskaites punkta. Ceturtajā nedēļā pacienti tika randomizēti attiecībā 1 : 1, lai saņemtu vai nu standarta devu (40/20 mg reizi divās nedēļās), vai mazu devu (20/10 mg reizi divās nedēļās), balstterapijas grupās atkarībā no ķermeņa masas. Ceturtajā nedēļā sasniegtā vidējā ($\pm$ SN) adalimumaba zemākā koncentrācija serumā bija $15,7 \pm 6,6$ µg/ml pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 40 kg (160/80 mg) un $10,6 \pm 6,1$ µg/ml pacientiem ar ķermeņa masu < 40 kg (80/40 mg).

Pacientiem, kas turpināja randomizēti iedalīto terapiju, vidējā ($\pm$ SN) adalimumaba zemākā koncentrācija 52. nedēļā bija $9,5 \pm 5,6$ µg/ml standarta devas grupā un $3,5 \pm 2,2$ µg/ml mazās devas grupā. Saglabājās vidējā zemākā koncentrācija pacientiem, kas turpināja saņemt ārstēšanu ar adalimumabu reizi divās nedēļās 52 nedēļas. Pacientiem, kuriem deva tika palielināta no ievadīšanas reizi divās nedēļās līdz iknedēļas shēmai, vidējā ($\pm$ SN) adalimumaba minimālā koncentrācija 52. nedēļā bija $15,3 \pm 11,4$ µg/ml (40/20 mg katru nedēļu) un $6,7 \pm 3,5$ µg/ml (20/10 mg katru nedēļu).

Adalimumaba iedarbība bērniem ar uveītu tika prognozēta, izmantojot populācijas farmakokinētisko modelēšanu un simulāciju, pamatojoties uz krustenisko indikāciju farmakokinētikas datiem ar citiem pediatriem pacientiem (bērniem, kuriem ir psoriāze, juvenīls idiopātisks artrīts, Krona slimība un ar entezītu saistīts artrīts). Nav pieejami klīniski dati par piesātinošās devas izmantošanu bērniem, kas jaunāki par sešiem gadiem. Prognozētā iedarbības intensitāte liecina, ka tad, ja netiek lietots metotreksāts, piesātinošā deva var izraisīt sākotnējās sistēmiskās iedarbības intensitātes pastiprināšanos.

Iedarbības intensitātes un atbildes reakcijas sakarība pediatrikajā populācijā

Pamatojoties uz klīnisko pētījumu datiem pacientiem ar JIA (pJIA un ERA), sakarība starp iedarbības intensitāti un atbildes reakciju ir noteikta, vērtējot saistību starp aktīvās vielas koncentrāciju plazmā un pēc PedACR 50 vērtētu atbildes reakciju. Adalimumaba šķīstamā koncentrācija plazmā, kura rada pusi maksimālās varbūtības, ka būs PedACR 50 atbildes reakcija (EC50), bija 3 µg/ml (95% TI: 1–6 µg/ml).

Sakarība starp adalimumaba koncentrāciju un efektivitāti bērniem ar smagu hronisku perēkļaino psoriāzi ir noteikta attiecīgi saistībā ar PASI 75 un ĀVN izzudis vai minimāls. Pēc PASI 75 un ĀVN

slimība izzudusi vai minimāli palielinājusies, palielinoties adalimumaba koncentrācijai, un saistībā ar abiem novērtējumiem šķietamā EC50 bija līdzīga – aptuveni 4,5 µg/ml (95% TI attiecīgi 0,4–47,6 un 1,9–10,5).

Pieaugušie

Pēc subkutānas vienas 40 mg devas ievadīšanas adalimumaba uzsūkšanās un izkliede ir lēna, maksimālā koncentrācija serumā tiek sasniegta aptuveni 5 dienas pēc ievadīšanas. Vidējā absolūtā adalimumaba bioloģiskā pieejamība, kas noteikta trijos pētījumos pēc vienas 40 mg subkutānas devas ievadīšanas, bija 64%. Pēc vienas intravenozas devas, kas bija no 0,25 līdz 10 mg/kg, koncentrācija bija proporcionāla devai. Pēc 0,5 mg/kg (~40 mg) devas ievadīšanas klīrenss variēja no 11 līdz 15 ml/stundā, izkļiedes tilpums (Vss) bija no 5 līdz 6 litriem un vidējais terminālās fāzes eliminācijas pusperiods bija aptuveni divas nedēļas. Adalimumaba koncentrācija sinoviālā šķidrumā vairākiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu bija 31–96% no koncentrācijas serumā.

Pēc subkutānas 40 mg adalimumaba ievadīšanas pieaugušiem reimatoīdā artrīta (RA) pacientiem katru otro nedēļu vidējā zemākā līdzsvara koncentrācija bija attiecīgi aptuveni 5 µg/ml (bez vienlaicīgas metotreksāta lietošanas) un 8–9 µg/ml (ar vienlaicīgu metotreksāta lietošanu). Pēc 20, 40 un 80 mg subkutānas ievadīšanas katru otro nedēļu un katru nedēļu adalimumaba zemākā koncentrācija līdzsvara stāvoklī serumā palielinājās aptuveni proporcionāli devai.

Pieaugušajiem pacientiem ar psoriāzi, saņemot adalimumabu 40 mg monoterapijā katru otro nedēļu, vidējā zemākā līdzsvara koncentrācija bija 5 µg/ml.

Pacientiem ar Krona slimību, ievadot 80 mg adalimumaba piesātinošo devu 0. nedēļā un pēc tam 2. nedēļā 40 mg adalimumaba, zemākā adalimumaba koncentrācija serumā indukcijas periodā bija aptuveni 5,5 µg/ml. Ievadot 160 mg adalimumaba piesātinošo devu 0. nedēļā un pēc tam 2. nedēļā 80 mg adalimumaba, zemākā adalimumaba koncentrācija serumā indukcijas periodā bija aptuveni 12 µg/ml. Pacientiem ar Krona slimību, kuri katru otro nedēļu saņēma 40 mg adalimumaba balstdevu, novērotais minimālais aktīvās vielas līmenis līdzsvara stāvoklī bija aptuveni 7 µg/ml.

Pieaugušiem pacientiem ar uveītu 0. nedēļā ievadīta 80 mg adalimumaba piesātinošā deva un pēc tam, sākot no 1. nedēļas, katru otro nedēļu ievadītas 40 mg adalimumaba devas nodrošināja, ka līdzsvara stāvoklī koncentrācija ir aptuveni 8–10 µg/ml.

Populācijas farmakokinētikas un farmakokinētikas/farmakodinamikas modelēšana un simulācija paredzēja līdzīgu adalimumaba iedarbību un efektivitāti pacientiem, kuri katru otro nedēļu tika ārstēti ar 80 mg, salīdzinot ar 40 mg katru nedēļu (ieskaitot pieaugušos pacientus ar reimatoīdo artrītu, *hidradenitis suppurativa*, čūlaino kolītu, Krona slimību vai psoriāzi, kā arī pusaudžus ar *hidradenitis suppurativa* un bērnus ≥ 40 kg ar Krona slimību).

Eliminācija

Farmakokinētikas analīzes ar vairāk nekā 1300 RA pacientu datiem atklāja noslieci uz augstāku šķietamo adalimumaba klīrensu līdz ar ķermeņa masas palielināšanos. Pēc ķermeņa masas atšķirību korekcijas, dzimumam un vecumam bija minimāla ietekme uz adalimumaba klīrensu. Brīva adalimumaba (nesaistīta ar antivielām pret adalimumabu, AAA) līmenis serumā pacientiem ar nosakāmām AAA bija zemāks.

Aknu un nieru darbības traucējumi

Adalimumabs nav pētīts pacientiem ar aknu un nieru darbības traucējumiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Toksiskā ietekme uz embriofetālo attīstību/perinatālo attīstību pētīta Makaka sugas pērtiņiem ar 0,30 un 100 mg/kg (9–17 pērtiņi grupā), un netika atklātas nekādas adalimumaba izraisītas kaitīgas ietekmes pazīmes uz augli. Kancerogenitātes pētījumi un standarta auglības un postnatālās toksicitātes vērtējumi ar adalimumabu netika veikti, jo nav piemērotu modeļu antivielām ar ierobežotu krustenisku reaktivitāti pret grauzēju TNF un pret neitralizējošu antivielu veidošanos grauzējiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

L-histidīns
L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts
Saharoze
Dinātrija edetāta dihidrāts
L-metionīns
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt. Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Vienu Amsparity pilnšļirci ir atļauts ne ilgāk kā 30 dienas uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Šļirce jāsaņem no gaismas un jāiznīcina, ja tā 30 dienu laikā nav izlietota.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Amsparity 20 mg šķīdums injekcijām vienreizlietojamā pilnšļircē (1. tipa stikls) ar virzuļa tipa aizbāzni (hlorbutilgumija) un adatu ar adatas aizsargzuvu (termoplastmasas elastomers).

Iepakojumi:

- 2 pilnšļirces (0,4 ml sterila šķīduma) ar 2 spirta salvetēm, katra pilnšļirce ir ievietota blisterī.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/19/1415/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2020. gada 13. februāris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2024. gada 19. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<https://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Amsparity 40 mg/0,8 ml šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā 0,8 ml vienas devas flakonā ir 40 mg adalimumaba (*adalimumabum*).

Adalimumabs ir cilvēka rekombinēta monoklonāla antivielas, kas iegūta Ķīnas kāmjū olnīcu šūnās.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Amsparity 40 mg/0,8 ml šķīdums injekcijām satur 0,16 mg polisorbāta 80 katrā 0,8 ml vienas devas flakonā, kas atbilst 0,2 mg/ml polisorbāta 80.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Dzidrs, bezkrāsains vai ļoti gaiši brūns šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Juvenīlais idiopātiskais artrīts

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts

Amsparity kombinācijā ar metotreksātu ir indicēts aktīva poliartikulāra juvenīla idiopātiska artrīta ārstēšanai pacientiem no 2 gadu vecuma, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz vienu vai vairākiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (SMPRL). Amsparity var lietot monoterapijas veidā, ja ir metotreksāta nepanesamība vai ja ārstēšanas turpināšana ar metotreksātu nav piemērota (informāciju par monoterapijas efektivitāti skatīt 5.1. apakšpunktā). Pētījumi par adalimumaba lietošanu pacientiem līdz 2 gadu vecumam nav veikti.

Ar entezītu saistīts artrīts

Amsparity indicēts aktīva ar entezītu saistīta artrīta ārstēšanai pacientiem no 6 gadu vecuma, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju vai kuriem ir šādas terapijas nepanesamība (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Perēkļainā psoriāze bērniem

Amsparity indicēts smagas hroniskas perēkļainās psoriāzes ārstēšanai pusaudžiem un bērniem no 4 gadu vecuma, kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija vai kuri nav piemēroti lokālai terapijai un fototerapijai.

Hidradenitis suppurativa pusaudžiem

Amsparity indicēts aktīva vidēji smaga vai smaga *hidradenitis suppurativa (acne inversa)* ārstēšanai pusaudžiem no 12 gadu vecuma, ja bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz sistēmisko *hidradenitis suppurativa* (HS) standartterapiju (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Krona slimība bērniem

Amsparity indicēts vidēji smagas vai smagas aktīvas Krona slimības ārstēšanai pediatriskiem pacientiem (no 6 gadu vecuma), kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz standarta terapiju, tai skaitā primāru uztura terapiju, kortikosteroīdiem un/vai imūnmodulatoriem, vai kuriem ir šādas terapijas nepanesamība vai tā ir kontrindicēta.

Čūlainais kolīts bērniem

Amsparity indicēts vidēji smaga un smaga, aktīva čūlainā kolīta ārstēšanai pediatriskiem pacientiem (no 6 gadu vecuma), kuriem ir bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz konvencionālo terapiju, ieskaitot kortikosteroīdus un/vai 6-merkaptopurīnu (6-MP) vai azatiopurīnu (AZA), vai kuriem ir šādas terapijas nepanesība vai tā ir medicīniski kontrindicēta.

Uveīts bērniem

Amsparity indicēts hroniska, neinfekcioza acs priekšējās kameras uveīta ārstēšanai pediatriskiem pacientiem no 2 gadu vecuma, kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju vai kuri to nepanes, vai kuriem tradicionālā terapija nav piemērota.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Amsparity ir jāuzsāk un jāuzrauga ārstiem speciālistiem ar pieredzi tādu slimību diagnosticēšanā un ārstēšanā, kurām ir indicēts Amsparity. Pirms Amsparity terapijas uzsākšanas oftalmologiem ieteicams konsultēties ar atbilstošu speciālistu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ar Amsparity ārstētiem pacientiem jāizsniedz pacienta atgādinājuma kartīte.

Ja ārsts uzskata par piemērotu, pēc pareizas injekcijas tehnikas apguves un ar nepieciešamo medicīnisko uzraudzību, pacienti paši var sev injicēt Amsparity.

Ārstēšanas laikā ar Amsparity jāizvēlas optimālas citu vienlaicīgi lietoto terapiju zāļu (piemēram, kortikosteroīdu un/vai imūnmodulējošo līdzekļu) devas.

Devas

Pediatriskā populācija

Juvenīls idiopātisks artrīts

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts no 2 gadu vecuma

Ieteicamā Amsparity deva pacientiem ar poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu no 2 gadu vecuma ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 1. tabulu). Amsparity ievada katru otro nedēļu subkutānas injekcijas veidā.

1. tabula. Amsparity devas pacientiem ar poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu

Pacienta ķermeņa masa	Devu shēma
No 10 kg līdz < 30 kg	20 mg katru otro nedēļu
≥ 30 kg	40 mg katru otro nedēļu

Pieejamie dati liecina, ka klīniskā atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 12 ārstēšanas nedēļu laikā. Terapijas turpināšana pacientam, kuram nav bijusi atbildes reakcija šajā periodā, ir rūpīgi atkārtoti jāizvērtē.

Adalimumabs nav piemērots lietošanai bērniem līdz 2 gadu vecumam šīs indikācijas gadījumā.

Atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām var būt pieejamas cita stipruma un veida Amsparity zāļu formas.

Ar entezītu saistīts artrīts

Pacientiem no 6 gadu vecuma, kuriem ir ar entezītu saistīts artrīts, Amsparity ieteicamā deva ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 2. tabulu). Amsparity ievada katru otro nedēļu subkutānas injekcijas veidā.

2. tabula. Amsparity deva pacientiem, kuriem ir ar entezītu saistīts artrīts

Pacienta ķermeņa masa	Devu shēma
No 15 kg līdz < 30 kg	20 mg katru otro nedēļu
≥ 30 kg	40 mg katru otro nedēļu

Adalimumabs nav pētīts ar entezītu saistīta artrīta pacientiem, kas jaunāki par 6 gadiem.

Atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām var būt pieejamas cita stipruma un veida Amsparity zāļu formas.

Perēkļainā psoriāze bērniem

No 4 līdz 17 gadus veciem pacientiem ar perēkļaino psoriāzi Amsparity ieteicamā deva ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 3. tabulu). Amsparity ievada subkutānas injekcijas veidā.

3. tabula. Amsparity deva pediatriskajiem pacientiem ar perēkļaino psoriāzi

Pacienta ķermeņa masa	Devu shēma
No 15 kg līdz < 30 kg	Sākotnējā deva ir 20 mg, pēc tam pa 20 mg katru otro nedēļu, sākot ar vienu nedēļu pēc sākotnējās devas ievadīšanas.
≥ 30 kg	Sākotnējā deva ir 40 mg, pēc tam pa 40 mg katru otro nedēļu, sākot ar vienu nedēļu pēc sākotnējās devas ievadīšanas.

Pacientiem, kuriem 16 nedēļu laikā nav bijusi atbildes reakcija, terapijas turpināšana ir rūpīgi jāizvērtē.

Ja ir indicēta atkārtota ārstēšana ar Amsparity, jāievēro augstāk minētās devas un ārstēšanas ilgums.

Adalimumaba drošums pediatriskajiem pacientiem ar perēkļaino psoriāzi tika vērtēts vidēji 13 mēnešus.

Adalimumabs nav piemērots lietošanai bērniem līdz 4 gadu vecumam šīs indikācijas gadījumā.

Atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām var būt pieejamas cita stipruma un veida Amsparity zāļu formas.

Hidradenitis suppurativa pusaudžiem (no 12 gadu vecuma, ķermeņa masa vismaz 30 kg)

Adalimumaba klīniskie pētījumi pusaudžu vecuma pacientiem ar HS nav veikti.

Adalimumaba devas šiem pacientiem noteiktas farmakokinētiskā modelēšanā un simulācijā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ieteicamā Amsparity deva ir 80 mg subkutānas injekcijas veidā 0. nedēļā, pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot ar 1. nedēļu.

Pusaudžu vecuma pacientiem, kuriem ir nepietiekama atbildes reakcija uz 40 mg Amsparity, ievadot katru otro nedēļu, var apsvērt devas palielināšanu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Ārstēšanas laikā ar Amsparity var turpināt antibiotiku lietošanu, ja tas ir nepieciešams. Ārstēšanas laikā ar Amsparity pacientam ieteicams katru dienu HS bojājumus apmazgāt ar lokālu antiseptisku līdzekli.

Pacientiem, kuriem 12 nedēļu laikā nav uzlabojuma, terapijas turpināšana ir rūpīgi jāizvērtē.

Ja ārstēšana pārtraukta, Amsparity lietošanu nepieciešamības gadījumā var atsākt.

Ilgstošas ārstēšanas gadījumā periodiski jāvērtē terapijas sniegtais ieguvums un risks (skatīt datus pieaugušajiem 5.1. apakšpunktā).

Adalimumabs nav piemērots lietošanai bērniem līdz 12 gadu vecumam šīs indikācijas gadījumā.

Atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām var būt pieejamas cita stipruma un veida Amsparity zāļu formas.

Krona slimība bērniem

No 6 līdz 17 gadus veciem pacientiem ar Krona slimību Amsparity ieteicamā deva ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 4. tabulu). Amsparity ievada subkutānas injekcijas veidā.

4. tabula. Amsparity deva pediatriiskajiem pacientiem ar Krona slimību

Pacienta ķermeņa masa	Indukcijas deva	Balstdeva, sākot ar 4. nedēļu
< 40 kg	40 mg 0. nedēļā un 20 mg 2. nedēļā Ja nepieciešama straujāka atbildes reakcija, var lietot tālāk norādītās devas, tomēr jāņem vērā, ka pēc lielākas indukcijas devas lietošanas var paaugstināties nevēlamu blakusparādību risks. 80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā	20 mg katru otro nedēļu
≥ 40 kg	80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā Ja nepieciešama straujāka atbildes reakcija, var lietot tālāk norādītās devas, tomēr jāņem vērā, ka pēc lielākas indukcijas devas lietošanas var paaugstināties nevēlamu blakusparādību risks. 160 mg 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā	40 mg katru otro nedēļu

Pacientiem, kuriem ir nepietiekama atbildes reakcija, var palīdzēt devas palielināšana:

- < 40 kg: 20 mg ik pēc nedēļas
- ≥ 40 kg: 40 mg ik pēc nedēļas vai 80 mg katru otro nedēļu.

Ja pacientam nav atbildes reakcijas līdz 12. nedēļai, turpmāka ārstēšana rūpīgi jāapsver.

Adalimumabs nav piemērots lietošanai bērniem līdz 6 gadu vecumam šīs indikācijas gadījumā.

Atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām var būt pieejamas cita stipruma un veida Amsparity zāļu formas.

Čūlainais kolīts bērniem

Amsparity ieteicamā deva pacientiem ar čūlaino kolītu vecumā no 6 līdz 17 gadiem ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 5. tabulu). Amsparity jāievada subkutānas injekcijas veidā.

5. tabula. Amsparity deva pediatriem pacientiem ar čūlaino kolītu

Pacienta ķermeņa masa	Indukcijas deva	Balstdeva, sākot ar 4. nedēļu*
< 40 kg	80 mg 0. nedēļā (ievada divu 40 mg injekciju veidā vienā dienā) un 40 mg 2. nedēļā (ievada vienas 40 mg injekcijas veidā)	40 mg katru otro nedēļu
≥ 40 kg	160 mg 0. nedēļā (ievada četru 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai pa divām 40 mg injekcijām dienā divas dienas pēc kārtas) un 80 mg 2. nedēļā (ievada divu 40 mg injekciju veidā vienā dienā)	80 mg katru otro nedēļu

* Pediatriem pacientiem, kuri Amsparity lietošanas laikā sasniedz 18 gadu vecumu, jāturpina saņemt nozīmēto balstdevu.

Pacientiem, kuriem pēc 8 nedēļām nav atbildes reakcijas pazīmju, terapijas turpināšana ir rūpīgi jāizvērtē.

Adalimumabs nav piemērots lietošanai bērniem vecumā līdz 6 gadiem šīs indikācijas gadījumā.

Atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām var būt pieejamas cita stipruma un/vai veida Amsparity zāļu formas.

Uveīts bērniem

Pediatriem pacientiem no 2 gadu vecuma, kuriem ir uveīts, Amsparity ieteicamā deva ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 6. tabulu). Amsparity ievada subkutānas injekcijas veidā.

Pieredzes par adalimumaba lietošanu monoterapijā bez vienlaicīgas metotreksāta terapijas pediatriem pacientiem ar uveītu nav.

6. tabula. Amsparity deva pediatriem pacientiem ar uveītu

Pacienta ķermeņa masa	Devu shēma
< 30 kg	20 mg katru otro nedēļu kombinācijā ar metotreksātu
≥ 30 kg	40 mg katru otro nedēļu kombinācijā ar metotreksātu

Uzsākot ārstēšanu ar Amsparity, vienu nedēļu pirms balstterapijas uzsākšanas pacientiem, kuriem ķermeņa masa ir < 30 kg, var ievadīt vienu 40 mg lielu piesātinošu devu, bet pacientiem, kuriem ķermeņa masa ir ≥ 30 kg, var ievadīt vienu 80 mg lielu piesātinošu devu. Klīnisku datu par Amsparity piesātinošās devas izmantošanu bērniem < 6 gadu vecumam nav (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Adalimumabs nav piemērots lietošanai bērniem līdz 2 gadu vecumam šīs indikācijas gadījumā.

Pastāvīgas ilgstošas terapijas ieguvumu un risku ieteicams izvērtēt vienreiz gadā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām var būt pieejamas cita stipruma un veida Amsparity zāļu formas.

Nieru un/vai aknu darbības traucējumi

Adalimumaba lietošana šajās pacientu grupās nav pētīta. Ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

Amsparity lieto subkutānas injekcijas veidā. Pilns lietošanas apraksts sniegts lietošanas instrukcijā.

Amsparity ir pieejams arī citos stiprumos un zāļu formās.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Aktīva tuberkuloze vai citas smagas infekcijas, piemēram, sepse, un oportunistiskas infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja (III/IV pakāpe pēc NYHA klasifikācijas) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Infekcijas

Pacienti, kuri lieto TNF antagonistus, ir vairāk pakļauti riskam saslimt ar smagām infekcijām. Traucētas plaušu funkcijas dēļ var paaugstināties infekciju attīstības risks. Tāpēc pirms ārstēšanas ar Amsparity, tās laikā, kā arī pēc tam pacienti rūpīgi jānovēro, vai neattīstās infekcijas, tai skaitā tuberkuloze. Adalimumaba izvadīšana var ilgt līdz četriem mēnešiem, tāpēc novērošana jāveic visu šo periodu.

Ārstēšanu ar Amsparity nedrīkst uzsākt pacientiem ar aktīvu infekciju, tai skaitā hronisku vai lokalizētu infekciju, kamēr tā nav kontrolēta. Pacientiem, kuriem bijusi saskare ar tuberkulozi, un pacientiem, kuri ceļojuši reģionos ar paaugstinātu tuberkulozes vai endēmiskās mikozes, piemēram, histoplazmozes, kokcidioidomikozes vai blastomikozes, risku, pirms ārstēšanas uzsākšanas jāapsver Amsparity terapijas risks un ieguvumi (skatīt *Citas oportunistiskas infekcijas*).

Pacienti, kuriem ārstēšanas laikā ar Amsparity attīstās jauna infekcija, rūpīgi jānovēro un viņiem jāveic pilnīga diagnostiska izmeklēšana. Amsparity lietošana jāpārtrauc, ja pacientam attīstās jauna smaga infekcija vai sepse, un jāuzsāk atbilstoša antibakteriāla vai pretsēnīšu terapija līdz brīdim, kad infekcija ir kontrolēta. Ārstam jābūt piesardzīgam, apsverot Amsparity lietošanu pacientiem ar recidivējošu infekciju anamnēzē vai pastāvot citiem apstākļiem, kas var radīt noslieci uz infekciju attīstību, tai skaitā vienlaicīga imūnsupresīvu līdzekļu lietošana.

Nopietnas infekcijas

Pacientiem, kuri saņēmuši adalimumabu, ziņots par nopietnām infekcijām, ieskaitot sepsi bakteriālas, mikobakteriālas, invazīvas sēnīšu, parazitāru, vīrusu vai citas oportūnistiskas infekcijas, piemēram, listerioze, legioneloze un pneimocistoze.

Citas klīniskajos pētījumos novērotās smagās infekcijas bija pneimonija, pielonefrīts, septisks artrīts un septicēmija. Ziņots par hospitalizāciju vai letālu iznākumu saistībā ar infekcijām.

Tuberkuloze

Ir bijuši ziņojumi par tuberkulozi, arī tās reaktivēšanos un jaunas slimības rašanos pacientiem, kuri saņēma adalimumabu. Ziņojumi ietvēra pulmonālas un ekstrapulmonālas (t.i., diseminētas) tuberkulozes gadījumus.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Amsparity visi pacienti jāpārbauda, vai viņiem nav aktīva vai neaktīva (latenta) tuberkulozes infekcija. Šai pārbaudei jāietver detalizēta pacienta tuberkulozes anamnēzes vai iespējamās iepriekšējās saskares ar cilvēkiem ar aktīvu tuberkulozi un iepriekš un/vai pašlaik veiktas imūnsupresīvas terapijas medicīniska izvērtēšana. Visiem pacientiem jāveic atbilstoši skrīninga testi (t.i., tuberkulīna ādas tests un krūškurvja rentgenogramma) (jāievēro vietējie ieteikumi). Šo testu veikšanu un rezultātus ir ieteikts atzīmēt pacienta atgādinājuma kartītē. Atgādinām ārstiem par viltus negatīva tuberkulīna ādas testa rezultāta iespējamību, it īpaši smagi slimiem pacientiem vai pacientiem ar pavājinātu imunitāti.

Ja diagnosticēta aktīva tuberkuloze, Amsparity terapiju nedrīkst uzsākt (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Visos tālāk minētajos gadījumos ļoti rūpīgi jāvērtē terapijas ieguvuma un riska attiecība.

Ja ir aizdomas par latentu tuberkulozi, ir jākonsultējas ar ārstu, kuram ir pieredze tuberkulozes ārstēšanā.

Ja diagnosticēta latentā tuberkuloze, pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Amsparity jāsaņem profilaktiska ārstēšana ar prettuberkulozes līdzekļiem saskaņā ar vietējiem ieteikumiem.

Prettuberkulozes profilaktiskas ārstēšanas nepieciešamība pirms Amsparity lietošanas sākšanas jāizvērtē arī pacientiem ar vairākiem vai nozīmīgiem tuberkulozes riska faktoriem, arī ja tuberkulozes pārbaudes tests ir negatīvs, un pacientiem ar latentu vai aktīvu tuberkulozi anamnēzē, kuriem nevar apstiprināt adekvātu ārstēšanas kursu.

Neraugoties uz tuberkulozes profilaktisku ārstēšanu, pacientiem, kas ārstēti ar adalimumabu, ir bijuši tuberkulozes reaktivācijas gadījumi. Dažiem pacientiem, kuriem iepriekš bija sekmīgi ārstēta aktīva tuberkuloze, ārstēšanas laikā ar adalimumabu tuberkuloze atkārtojās.

Pacientam jābūt informētam, ka jāmeklē medicīniskā palīdzība, ja ārstēšanas laikā ar Amsparity vai pēc tās rodas pazīmes/simptomi, kas liecina par tuberkulozes infekciju (piemēram, nepārejošs klepus, novājēšana/ķermeņa masas samazināšanās, neliels paaugstināts ķermeņa temperatūra, gurdums).

Citas oportūnistiskas infekcijas

Pacientiem, kuri saņem adalimumabu, ziņots par oportūnistiskām infekcijām, piemēram, invazīvām sēnīšu infekcijām. Ne vienmēr pacientiem, kuri lietoja TNF antagonistus, šīs infekcijas atklāja, tāpēc bija novēlota nepieciešamā ārstēšana, kas reizēm izraisīja nāvi.

Pacientiem, kuriem parādās tādas pazīmes un simptomi kā drudzis, savārgums, ķermeņa masas samazināšanās, svīšana, klepus, aizdusa un/vai plaušu infiltrāti, vai cita smaga sistēmiska slimība ar šoku vai bez tā, jāpārbauda invazīvas sēnīšu infekcijas diagnoze un Amsparity lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

jāpārtrauc. Šiem pacientiem empīriskā pretsēnīšu terapijas diagnoze un nozīmēšana jāuzsāk konsultējoties ar ārstu, kuram ir pieredze pacientu aprūpē ar invazīvām sēnīšu infekcijām.

B hepatīta reaktivācija

B hepatīta reaktivācija radās ar TNF antagonistu, tai skaitā adalimumabu ārstētiem pacientiem, kuri bija hroniski šī vīrusa (piemēram, pozitīvu virsmas antigēnu) nēsātāji. Dažos gadījumos bija letāls iznākums. Pacientiem pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Amsparity jāpārbauda, vai nav HBV infekcijas pazīmju. Pacientiem, kuriem bijuši pozitīvi B hepatīta infekcijas testa rezultāti, ieteicams konsultēties ar B hepatīta ārstēšanā pieredzējušu ārstu.

HBV nēsātāji, kuriem ir nepieciešama ārstēšana ar Amsparity, rūpīgi jānovēro visu ārstēšanas laiku un vairākus mēnešus pēc terapijas pabeigšanas, vai neparādās aktīvas HBV infekcijas pazīmes un simptomi. Nav pieejami adekvāti dati par tādu pacientu ārstēšanu, kuri ir HBV nēsātāji, ar pretvīrusu terapiju apvienojumā ar TNF antagonista terapiju, lai aizkavētu HBV infekcijas reaktivāciju. Pacientiem, kuriem rodas HBV reaktivācija, Amsparity lietošana ir jāpārtrauc un jāsāk efektīva pretvīrusu terapija ar atbilstošu atbalstošu ārstēšanu.

Neiroloģiski traucējumi

TNF antagonistu, tai skaitā adalimumaba, lietošana retos gadījumos bijusi saistīta ar centrālās nervu sistēmas demielinizējošas slimības, tai skaitā multiplās sklerozes un redzes nerva iekaisuma, un perifērās demielinizējošas slimības, tai skaitā Gijēna-Barē sindroma, klīnisko simptomu un/vai radiogrāfisko pierādījumu pirmreizēju rašanos vai pastiprināšanos. Ārstam jāievēro piesardzība, apsverot Amsparity lietošanu pacientiem ar iepriekš pastāvošiem vai nesen atklātiem demielinizējošiem centrālās vai perifērās nervu sistēmas traucējumiem; ja attīstās kāds no šiem traucējumiem, jāapsver Amsparity lietošanas pārtraukšana. Ir zināma acs vidusslāņa uveīta saistība ar demielinizējošiem centrālās nervu sistēmas traucējumiem. Pacientiem ar neinfekciozu vidusslāņa uveītu pirms Amsparity lietošanas uzsākšanas un regulāri terapijas laikā jāizvērtē nervu sistēmas stāvoklis, lai novērtētu jau esošus demielinizējošus centrālās nervu sistēmas traucējumus vai to attīstību.

Alerģiskas reakcijas

Smagas alerģiskas reakcijas, kas saistītas ar adalimumaba lietošanu, klīniskajos pētījumos novēroja reti. Ar adalimumaba lietošanu saistītas alerģiskas reakcijas, kas nebija nopietnas, klīniskos pētījumos novēroja retāk. Ir saņemti ziņojumi par smagām alerģiskām reakcijām, tai skaitā anafilaksi, pēc adalimumaba lietošanas. Ja rodas anafilaktiska reakcija vai cita smaga alerģiska reakcija, Amsparity lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Imūnsupresija

Pētījumā 64 reimatoīdā artrīta pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu, nebija pierādījumu par vēlīnā tipa paaugstinātas jutības reakciju pavājināšanos, imūnglobulīnu līmeņa pazemināšanos vai efektoro T, B un NK šūnu, monocītu/makrofāgu un neitrofilo leukocītu skaita izmaiņām.

Ļaundabīgi audzēji un limfoproliferatīvi traucējumi

TNF antagonistu klīnisko pētījumu kontrolētajā daļā pacientiem, kuri saņēma TNF antagonistus, novēroja vairāk ļaundabīgu audzēju, tai skaitā limfomas gadījumu, nekā kontrolgrupas pacientiem. Taču rašanās gadījumi bija reti. Pēcregistrācijas periodā tika ziņots par leikozes gadījumiem pacientiem, kurus ārstēja ar TNF antagonistu. Reimatoīdā artrīta pacientiem ar ilgstošu, ļoti aktīvu iekaisīgu slimību ir paaugstināts limfomas un leikozes rašanās sākotnējais risks, kas apgrūtina riska novērtēšanu. Ņemot vērā pašreizējās zināšanas, pacientiem, kurus ārstē ar TNF antagonistiem, nevar izslēgt iespējamo limfomas, leikozes un citu ļaundabīgu audzēju risku.

Pēcreģistrācijas laikā bērniem, pusaudžiem un jauniem pieaugušajiem (līdz 22 gadu vecumam), kurus ārstēja ar TNF antagonistiem (terapijas uzsākšana ≤ 18 gadu vecuma), ieskaitot adalimumabu, ir ziņots par ļaundabīgiem audzējiem, dažiem letāliem. Apmēram puse no šiem gadījumiem bija limfomas. Citi gadījumi bija daudzveidīgi ļaundabīgie audzēji, ieskaitot retus ļaundabīgus audzējus, parasti saistītus ar imūnsupresiju. Nevar izslēgt ļaundabīgu audzēju attīstības risku bērniem un pusaudžiem, kurus ārstē ar TNF antagonistiem.

Pēcreģistrācijas laikā saņemti ziņojumi par reti hepatospleniskas T šūnu limfomas gadījumiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu. Šim reti sastopamajam T šūnu limfomas veidam ir ļoti agresīva slimības gaita un tā parasti beidzas letāli. Daži no šiem hepatospleniskas T šūnu limfomas gadījumiem atklāti jauniem pieaugušiem cilvēkiem, kuri vienlaicīgi ar adalimumabu saņēma azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu iekaisīgu zarnu slimību ārstēšanai. Ir rūpīgi jāizvērtē azatioprīna vai 6-merkaptopurīna un adalimumaba kombinācijas potenciālais risks. Pacientiem, kas ārstēti ar Amsparity, nevar izslēgt hepatospleniskas T šūnu limfomas risku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pētījumi, kuros būtu iekļauti pacienti ar ļaundabīgiem audzējiem anamnēzē, vai tādi, kuriem ārstēšana ar adalimumabu turpināta pēc ļaundabīga audzēja attīstīšanās, nav veikti. Tāpēc, apsverot adalimumaba terapiju šādiem pacientiem, jāievēro papildu piesardzība (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Visiem pacientiem un īpaši tiem, kuriem medicīniskajā anamnēzē ir plaša imūnsupresīva terapija, vai psoriāzes pacientiem ar PUVA terapiju anamnēzē pirms ārstēšanas ar Amsparity un tās lietošanas laikā ir jāpārbauda, vai nav nemelanomas ādas vēža. Ar TNF antagonistiem, arī adalimumabu, ārstētiem pacientiem ziņots arī par melanomu un Merkela šūnu karcinomu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Izpētes klīniskajā pētījumā, kurā tika novērtēta cita TNF antagonista infliksimaba lietošana pacientiem ar vidēji smagu vai smagu hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), ar infliksimabu ārstētajiem pacientiem, salīdzinot ar kontrolgrupas pacientiem, biežāk ziņots par ļaundabīgiem audzējiem, pārsvarā plaušās vai galvā un kaklā. Visiem pacientiem anamnēzē bija izteikta smēķēšana. Tāpēc, lietojot jebkuru TNF antagonistu HOPS pacientiem, kā arī pacientiem ar paaugstinātu ļaundabīgu audzēju risku izteiktas smēķēšanas dēļ, ir jāievēro piesardzība.

Saskaņā ar pašreiz pieejamiem datiem nav zināms, vai ārstēšana ar adalimumabu ietekmē displāzijas vai resnās zarnas vēža rašanās risku. Visiem pacientiem ar čūlaino kolītu, kuriem ir paaugstināts displāzijas vai resnās zarnas vēža risks (piemēram, pacientiem ar ilgstošu čūlaino kolītu vai primāru sklerozējošu holangītu) vai kuriem anamnēzē ir displāzija vai resnās zarnas vēzis, pirms ārstēšanas un visā slimības laikā regulāri jāveic skrīnings uz displāziju. Izmeklēšanai jāietver kolonoskopija un biopsijas saskaņā ar vietējiem ieteikumiem.

Hematoloģiskas reakcijas

TNF antagonistu lietošanas gadījumā reti ziņots par pancitopēniju, tai skaitā par aplastisko anēmiju. Adalimumaba lietošanas gadījumā ziņots par blakusparādībām asinsrades sistēmā, tai skaitā par medicīniski nozīmīgu citopēniju (piemēram, trombocitopēniju, leukopēniju). Visiem pacientiem Amsparity lietošanas laikā, parādoties par asins diskrazijām liecinošām pazīmēm un simptomiem (piemēram, nepārejošam drudzim, zemādas asinsizplūdumiem, asiņošanai, bālūmam), jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību. Pacientiem, kuriem tiek apstiprinātas nozīmīgas hematoloģiskas novirzes, jāapsver Amsparity terapijas pārtraukšana.

Vakcinācija

Pētījumā 226 pieaugušām pētāmajām personām ar reimatoīdo artrītu, kas tika ārstēti ar adalimumabu vai placebo, tika novērota līdzīga antivielu atbildes reakcija uz standarta 23 valento pneimokoku vakcīnu un gripas trivalento vīrusu vakcīnu. Dati par infekcijas sekundāru pārnesanu ar dzīvām vakcīnām pacientiem, kuri saņēma adalimumabu, nav pieejami.

Pediatriem pacientiem pirms adalimumaba terapijas uzsākšanas, ja tas ir iespējams, ieteicams veikt visu nepieciešamo imunizāciju saskaņā ar pašreizējām imunizācijas vadlīnijām.

Pacientus, kuri saņem adalimumabu, drīkst vienlaicīgi vakcinēt, izņemot ar dzīvām vakcīnām. Dzīvu vakcīnu (piemēram, BCG vakcīnas) ievadīšana zīdaiņiem, kas *in utero* bijuši pakļauti adalimumaba ietekmei, nav ieteicama 5 mēnešus pēc pēdējās adalimumaba injekcijas mātei grūtniecības laikā.

Sastrēguma sirds mazspēja

Cita TNF antagonista klīniskā pētījumā novēroja sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanos un palielinātu mirstību no sastrēguma sirds mazspējas. Pacienti, kuri saņem adalimumabu, novēroti arī sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanās gadījumi. Pacienti ar vieglu sirds mazspēju (I/II pakāpe pēc NYHA klasifikācijas) Amsparity jālieto piesardzīgi. Amsparity ir kontrindicēts vidēji smagas vai smagas sirds mazspējas gadījumā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacienti, kuriem rodas jauni sastrēguma sirds mazspējas simptomi vai tie pastiprinās, ārstēšana ar Amsparity ir jāpārtrauc.

Autoimūni procesi

Ārstēšana ar Amsparity var izraisīt autoimūnu antivielu veidošanos. Nav zināma ilgstošas adalimumaba terapijas ietekme uz autoimūnu slimību attīstību. Ja pacientam pēc ārstēšanas ar Amsparity rodas par vilkēdei līdzīgu sindromu liecinoši simptomi un ir pozitīvs anti-dubultspirāles DNS antivielu tests, turpmāku ārstēšanu ar Amsparity nedrīkst veikt (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Vienlaicīga bioloģisku SMPRL vai TNF antagonistu lietošana

Klīniskos pētījumos ar vienlaicīgu anakinras un cita TNF antagonista – etanercepta – lietošanu novērota nopietnu infekciju attīstība, un, salīdzinot ar etanercepta monoterapiju, papildu klīniskā ieguvuma nebija. Kombinētas etanercepta un anakinras terapijas laikā novēroto blakusparādību veida dēļ līdzīga toksiska iedarbība iespējama arī kombinētas anakinras un citu TNF antagonistu lietošanas gadījumā. Tāpēc adalimumaba un anakinras kombinācija nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga adalimumaba lietošana ar citām bioloģiskiem SMPRL (piemēram, anakinru un abataceptu) vai citiem TNF antagonistiem nav ieteicama, pamatojoties uz iespējamu paaugstinātu infekciju risku, tai skaitā nopietnu infekciju attīstības un citas iespējamās farmakoloģiskas mijiedarbības risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ķirurģiska operācija

Pieredze par ķirurģisko operāciju drošumu pacientiem, kuri tiek ārstēti ar adalimumabu, ir ierobežota. Plānojot ķirurģiskas operācijas, jāņem vērā adalimumaba ilgais eliminācijas pusperiods. Pacients, kuram nepieciešama operācija Amsparity lietošanas laikā, ir rūpīgi jānovēro, vai neattīstās infekcijas, un jāveic atbilstoši pasākumi. Pieredze par artroplastijas drošumu pacientiem, kuri saņem adalimumabu, ir ierobežota.

Tievo zarnu aizsprostojums

Neveiksmīga Krona slimības ārstēšana var liecināt par fiksētu fibrotisku striktūru, kurai var būt nepieciešama ķirurģiska ārstēšana. Pieejamie dati liecina, ka adalimumabs nepastiprina un neizraisa striktūras.

Gados vecāki cilvēki

Nopietnas infekcijas bija biežāk pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu un bija vecāki par 65 gadiem (3,7%), nekā tiem, kuri bija jaunāki par 65 gadiem (1,5%). Dažas no tām bija ar letālu iznākumu. Ārstējot gados vecākus pacientus, īpaša uzmanība jāpievērš infekcijas riskam.

Pediātriskā populācija

Skatīt sadaļu “Vakcinācija” iepriekš.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Polisorbāts

Šīs zāles satur polisorbātu 80. Amsparity 40 mg/0,8 ml šķīdums injekcijām satur 0,16 mg polisorbāta 80 katrā 0,8 ml vienas devas flakonā, kas atbilst 0,2 mg/ml polisorbāta 80. Polisorbāts 80 var izraisīt paaugstinātas jutības reakcijas.

Nātrijs

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 0,8 ml devā – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Adalimumabs ir pētīts gan pacientiem ar reimatoīdo artrītu, poliartikulāro juvenīlo idiopātisko artrītu un psoriātisko artrītu, kuri lietojuši adalimumabu monoterapijā, gan tiem, kuri vienlaicīgi lietojuši metotreksātu. Adalimumabu lietojot kopā ar metotreksātu, antivielas veidojās mazāk salīdzinājumā ar monoterapiju. Adalimumaba lietošana bez metotreksāta izraisīja pastiprinātu antivielu veidošanos, palielinātu adalimumaba klīrensu un samazinātu efektivitāti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Amsparity un anakinras kombinācija nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu “Vienlaicīga bioloģisku SMPRL vai TNF antagonistu lietošana”).

Amsparity un abatacepta kombinācija nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu “Vienlaicīga bioloģisku SMPRL vai TNF antagonistu lietošana”).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā stingri ieteicams izmantot piemērotus kontracepcijas līdzekļus, lai izvairītos no grūtniecības, un turpināt to izmantošanu vēl vismaz piecus mēnešus pēc pēdējās Amsparity devas.

Grūtniecība

Prospektīvi apkopoti dati par lielu skaitu (apmēram 2100) grūtniecību, kurās auglis tika pakļauts adalimumaba iedarbībai un kuru rezultāts bija dzīvi dzimušie ar zināmiem iznākumiem, ieskaitot datus par vairāk nekā 1500 grūtniecībām, kurās adalimumabs tika lietots pirmā trimestra laikā, neliecina par malformāciju biežuma palielināšanos jaundzimušajiem.

Prospektīvā kohortu reģistrā tika iekļautas 257 sievietes ar reimatoīdo artrītu (RA) vai Krona slimību (KS), kuras lietoja adalimumabu vismaz pirmā trimestra laikā, un 120 sievietes ar RA vai KS, kuras adalimumabu nelietoja. Primārais mērķa kritērijs bija nopietnu iedzimtu defektu sastopamība dzimšanas brīdī. Tādu grūtniecību īpatsvars, kuru rezultātā piedzima vismaz viens dzīvs bērns ar nopietnu iedzimtu defektu, bija 6/69 (8,7%) ar adalimumabu ārstētām RA slimniece un 5/74 (6,8%) neārstētām sievietēm ar RA (nekoriģēta izredžu attiecība (*odds ratio*, OR): 1,31; 95% TI 0,38–4,52), kā arī 16/152 (10,5%) ar adalimumabu ārstētām sievietēm ar KS un 3/32 (9,4%) neārstētām sievietēm ar KS (nekoriģēta OR: 1,14; 95% TI 0,31–4,16). Koriģēta OR (ņemot vērā atšķirības novērošanas sākumā) bija 1,10 (95% TI 0,45–2,73) sievietēm ar RA un KS kopā. Sekundāro mērķa kritēriju – spontāna aborta, nelielu iedzimtu defektu, priekšlaicīgu dzemdību, izmēra piedzimšanas brīdī un nopietnu vai oportūnistisku infekciju – sastopamība ar adalimumabu ārstētajām sievietēm un neārstētajām sievietēm būtiski neatšķīrās, un netika ziņots par nedzīvi dzimušiem bērniem vai ļaundabīgiem audzējiem. Datu interpretāciju var ietekmēt pētījuma metodoloģiskie ierobežojumi, tai skaitā mazais paraugkopas lielums un plānojums bez randomizēšanas.

Pētījumā ar pērtiķiem par toksisku ietekmi uz attīstību netika atklāti nekādi norādījumi par toksisku ietekmi uz mātīti, embriotoksicitāti vai teratogenitāti. Preklīniskie dati par toksisku adalimumaba ietekmi postnatālā periodā, nav pieejami (skatīt 5.3. apakšpunktu).

TNF- α inhibīcijas dēļ grūtniecības laikā adalimumabs var ietekmēt jaundzimušā normālās imūnās atbildes reakcijas. Adalimumabu grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja tas ir nepārprotami nepieciešams.

Ja sieviete grūtniecības laikā ārstēta ar adalimumabu, tas var šķērsot placentas barjeru un nonākt jaundzimušā serumā. Tā rezultātā šiem jaundzimušajiem var būt paaugstināts infekcijas risks. Dzīvu vakcīnu (piemēram, BCG vakcīnas) ievadīšana zīdaiņiem, kas *in utero* bijuši pakļauti adalimumaba ietekmei, nav ieteicama 5 mēnešus pēc pēdējās adalimumaba injekcijas mātei grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Ierobežota publicētajā literatūrā pieejamā informācija liecina, ka adalimumabs izdalās mātes pienā ļoti mazā koncentrācijā, un tā koncentrācija pienā ir 0,1% līdz 1% no līmeņa mātes serumā. Lietojot perorāli, G imūnglobulīna proteīni tiek pakļauti proteolīzei zarnās, un to biopieejamība ir zema. Ietekme ar krūti barotiem jaundzimušajiem/zīdaiņiem nav paredzama. Tādēļ Amsparity var lietot barošanas ar krūti periodā.

Fertilitāte

Preklīniskie dati par adalimumaba ietekmi uz fertilitāti nav pieejami.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Adalimumabam var būt neliela ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc Amsparity lietošanas iespējams vertigo un redzes traucējumi (skatīt 4.8 apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Adalimumabs tika pētīts 9506 pacientiem pivotālos kontrolētos un atklātos pētījumos līdz 60 mēnešiem vai ilgāk. Šajos pētījumos piedalījās reimatoīdā artrīta pacienti gan ar īslaicīgu, gan ilgstošu slimību, juvenīlo idiopātisko artrītu (poliartikulāro juvenīlo idiopātisko artrītu un ar entezītu saistīto artrītu), kā arī pacienti ar aksiālu spondiloartrītu (ankilozējošo spondilītu un aksiālu spondiloartrītu bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma), psoriātisku artrītu, Krona slimību, čūlaino kolītu, psoriāzi, *hidradenitis suppurativa* un uveītu. Pivotālos kontrolētos pētījumos piedalījās 6089 pacienti, kas kontrolētajā periodā saņēma adalimumabu, un 3801 pacients, kas saņēma placebo vai aktīvas salīdzinājuma zāles.

Procentuālais pacientu īpatsvars, kas pārtrauca ārstēšanu blakusparādību dēļ pivotālo pētījumu dubultmaskētās, placebo kontrolētās daļās, bija 5,9% pacientu, kas lietoja adalimumabu, un 5,4% ar kontroles zālēm ārstēto pacientu.

Biežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ir infekcijas (piemēram, nazofaringīts, augšējo elpceļu infekcija un sinusīts), reakcijas injekcijas vietā (eritēma, nieze, asiņošana, sāpes vai pietūkums), galvassāpes un skeleta-muskuļu sāpes.

Lietojot adalimumabu, ziņots par nopietnām blakusparādībām. TNF antagonisti, piemēram adalimumabs, ietekmē imūno sistēmu, un to lietošana var pavājināt organisma aizsargspējas pret infekcijām un vēzi. Lietojot adalimumabu, ziņots par letālām un dzīvībai bīstamām infekcijām (tai skaitā sepsi, oportūnistiskām infekcijām un tuberkulozi), un ziņots arī par HBV reaktivāciju un dažādām ļaundabīgām slimībām (tajā skaitā leikozī, limfomu un HSTCL).

Ziņots arī par būtiskām hematoloģiskām, neiroloģiskām un autoimūnām reakcijām. Tās ietver retus ziņojumus par pancitopēniju, aplastisko anēmiju, centrāliem un perifēriem demielinizējošiem traucējumiem un ziņojumi par vilkēdi, ar vilkēdi saistītiem traucējumiem un Stīvensa-Džonsona sindromu.

Pediatriskā populācija

Kopumā bērniem blakusparādību biežums un veids bija līdzīgs tam, kāds novērots pieaugušiem pacientiem.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Tālāk sniegtais blakusparādību saraksts pamatojas uz klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas perioda pieredzi. 7. tabulā blakusparādības ir norādītas pa orgānu sistēmām un pēc sastopamības biežuma: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\text{no } \geq 1/100 \text{ līdz } < 1/10$); retāk ($\text{no } \geq 1/1000 \text{ līdz } < 1/100$), reti ($\text{no } \geq 1/10\,000 \text{ līdz } < 1/1000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to smaguma samazināšanās secībā. Norādīta biežākā sastopamība, kāda bijusi dažādu indikāciju gadījumā. OSK ailē pievienota zvaigznīte (*), ja sīkāka informācija atrodama citviet 4.3., 4.4. un 4.8. apakšpunktā.

7. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Blakusparādība
Infekcijas un infestācijas*	Ļoti bieži	Elpceļu infekcijas (tai skaitā dziļo un augšējo elpceļu infekcija, pneimonija, sinusīts, faringīts, nazofaringīts un herpesa vīrusa izraisīta pneimonija)
	Bieži	Sistēmiskas infekcijas (tai skaitā sepse, kandidoze un gripa), zarnu trakta infekcijas (tai skaitā vīrusu izraisīts gastroenterīts), ādas un mīksto audu infekcijas (tai skaitā paronihija, celulīts, impetigo, nekrotizējošs fasciīts un <i>herpes zoster</i>), auss infekcijas, mutes dobuma infekcijas (tai skaitā <i>herpes simplex</i> , mutes dobuma herpesa un zobu infekcijas), dzimumceļu infekcijas (tai skaitā vulvovagināla sēnīšu infekcija), urīnceļu infekcijas (tai skaitā pielonefrīts), sēnīšu infekcijas, locītavu infekcijas
	Retāk	Neiroloģiskas infekcijas (arī vīrusu meningīts), oportūnistiskās infekcijas un tuberkuloze (tai skaitā kokcidiomikoze, histoplazmoze un <i>Mycobacterium avium complex</i> infekcija), bakteriālās infekcijas, acu infekcijas, divertikulīts ¹
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)*	Bieži	Ādas vēzis, izņemot melanomu (tai skaitā bazālo šūnu karcinoma un plakanšūnu šūnu karcinoma), labdabīgs audzējs

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Blakusparādība
	Retāk	Limfoma**, parenhimatoza orgāna audzējs (tai skaitā krūts vēzis, plaušu audzējs un vairogdziedzera audzējs), melanoma**
	Reti	Leikoze ¹
	Nav zināmi	Hepatospleniska T šūnu limfoma ¹ Merkela šūnu karcinoma (neiroendokrīna ādas karcinoma) ¹ , Kapoši sarkoma
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi*	Ļoti bieži	Leikopēnija (tai skaitā neitropēnija un agranulocitoze), anēmija
	Bieži	Leikocitoze, trombocitopēnija
	Retāk	Idiopātiska trombocitopēniskā purpura
	Reti	Pancitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi*	Bieži	Hipersensitivitāte, alerģijas (tai skaitā sezonāla alerģija)
	Retāk	Sarkoidoze ¹ , vaskulīts
	Reti	Anafilakse ¹
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts lipīdu līmenis
	Bieži	Hipokaliēmija, paaugstināts urīnskābes līmenis, patoloģisks nātrijs līmenis asinīs, hipokalcēmija, hiperglikēmija, hipofosfatēmija, dehidratācija
Psihiskie traucējumi	Bieži	Garastāvokļa svārstības (tai skaitā depresija), trauksme, bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi*	Ļoti bieži	Galvassāpes
	Bieži	Parestēzijas (tai skaitā hipoestēzija), migrēna, nervu saknīšu nospiedums
	Retāk	Akūti cerebrovaskulāri traucējumi ¹ , trīce, neiropātija
	Reti	Multiplā skleroze, demielinizējoši traucējumi (piemēram, redzes nerva neirīts, <i>Guillain-Barré</i> sindroms) ¹
Acu bojājumi	Bieži	Redzes traucējumi, konjunktivīts, blefarīts, acu pietūkums,
	Retāk	Diplopija
Ausu un labirinta bojājumi	Bieži	Vertigo
	Retāk	Kurlums, tinīts
Sirds funkcijas traucējumi*	Bieži	Tahikardija

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Blakusparādība
	Retāk	Miokarda infarkts ¹ , aritmija, sastrēguma sirds mazspēja
	Reti	Sirds apstāšanās
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Hipertensija, pietvīkums, hematoma
	Retāk	Aortas aneirisma, vaskulāra artēriju oklūzija, tromboflebīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības*	Bieži	Astma, aizdusa, klepus
	Retāk	Plaušu embolija ¹ , intersticiāla plaušu slimība, hroniska obstruktīva plaušu slimība, pneimonīts, izsvīdums pleiras telpā ¹
	Reti	Plaušu fibroze ¹
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Vēdera sāpes, slikta dūša un vemšana;
	Bieži	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana, dispepsija, gastroezofageālā atvīlņa slimība, sausais (Šēgrena) sindroms
	Retāk	Pankreatīts, disfāģija, sejas tūska
	Reti	Zarnu perforācija ¹
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi*	Ļoti bieži	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis
	Retāk	Holecistīts un holelitiāze, aknu steatoze, paaugstināts bilirubīna līmenis
	Reti	Hepatīts, B hepatīta reaktivācija ¹ , autoimūnais hepatīts ¹
	Nav zināmi	Aknu mazspēja ¹
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Izsitumi (tai skaitā eksofoliatīvi izsitumi)
	Bieži	Psoriāzes pastiprināšanās vai pirmreizēja parādīšanās (arī palmoplantāra pustuloza psoriāze) ¹ , nātrene, asinsizplūdumi (tai skaitā purpura), dermatīts (tai skaitā ekzēma), onihoklāzija, hiperhidroze, alopēcija ¹ , nieze
	Retāk	Nakts svīšana, rēta
	Reti	<i>Erythema multiforme</i> ¹ , Stīvensa-Džonsona sindroms ¹ , angioedēma ¹ , ādas vaskulīts ¹ , lihenoida ādas reakcija ¹

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Blakusparādība
	Nav zināmi	Dermatomiozīta simptomu pasliktināšanās ¹
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Skeleta un muskuļu sāpes
	Bieži	Muskuļu spazmas (tai skaitā paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs)
	Retāk	Rabdomiolīze, sistēmiska sarkanā vilkēde
	Reti	Vilkēdei līdzīgs sindroms ¹
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	Nieru darbības traucējumi, hematūrija
	Retāk	Niktūrija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Retāk	Erektīlā disfunkcija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā*	Ļoti bieži	Reakcija injekcijas vietā (tai skaitā eritēma injekcijas vietā)
	Bieži	Sāpes krūtīs, tūska, drudzis ¹
	Retāk	Iekaisums
Izmeklējumi*	Bieži	Asinsreces un asiņošanas traucējumi (tai skaitā pagarināts aktivizētā parciālā tromboplastīna laiks), pozitīvs autoantivielu tests (tai skaitā antivielas pret dubultspirāles DNS), paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs
	Nav zināmi	Ķermeņa masas pieaugums ²
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Bieži	Dzišanas traucējumi

* sīkāka informācija atrodama citviet 4.3., 4.4. un 4.8. apakšpunktā.

** tai skaitā atklātie pētījumu turpinājumi.

1 ietverot datus no spontānajiem ziņojumiem.

2 vidējās ķermeņa masas izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, lietojot adalimumabu, bija robežās no 0,3 kg līdz 1,0 kg pieaugušo indikācijās, salīdzinot ar samazinājumu par -0,4 kg līdz pieaugumam par 0,4 kg, lietojot placebo, 4–6 mēnešu ārstēšanas periodā. Tika novērots arī ķermeņa masas pieaugums par 5–6 kg ilgtermiņa pētījumu pagarinājumos ar vidējo iedarbības ilgumu aptuveni 1–2 gadus bez kontroles grupas, īpaši pacientiem ar Krona slimību un čūlaino kolītu. Šīs ietekmes pamatā esošais mehānisms ir neskaidrs, bet tas varētu būt saistīts ar adalimumaba pretiekaisuma iedarbību.

Hidradenitis suppurativa

Drošuma profils pacientiem ar HS, kuri ārstēti ar adalimumabu reizi nedēļā, bija atbilstoši jau zināmajam adalimumaba drošuma profilam.

Uveīts

Drošuma profils pacientiem ar uveītu, kuri ārstēti ar adalimumabu reizi divās nedēļās, bija atbilstoši jau zināmajam adalimumaba drošuma profilam.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Reakcijas injekcijas vietā

Pivotālos kontrolētos pētījumos pieaugušajiem un bērniem 12,9% ar adalimumabu ārstēto pacientu radās reakcijas injekcijas vietā (apsārtums un/vai nieze, asiņošana, sāpes vai pietūkums) salīdzinājumā ar 7,2% pacientu, kas saņēma placebo vai aktīvas kontroles zāles. Reakciju dēļ injekcijas vietā zāļu lietošana parasti nebija jāpārtrauc.

Infekcijas

Pivotālos kontrolētos pētījumos pieaugušajiem un bērniem infekciju sastopamība bija 1,51 gadījums uz pacientgadu ar adalimumabu ārstētiem pacientiem un 1,46 gadījumi uz pacientgadu ar placebo un aktīvām kontroles zālēm ārstētiem pacientiem. Infekcijas pārsvarā bija nazofaringīts, augšējo elpceļu infekcijas, un sinusīts. Vairums pacientu pēc infekcijas beigām turpināja adalimumaba lietošanu.

Nopietnu infekciju sastopamība bija 0,04 gadījumi uz pacientgadu ar adalimumabu ārstētiem pacientiem un 0,03 gadījumi uz pacientgadu ar placebo un aktīvām kontroles zālēm ārstētiem pacientiem.

Kontrolētos un atklātos pētījumos pieaugušajiem un bērniem ar adalimumabu ziņots par nopietnām infekcijām (tai skaitā par letālām infekcijām, kas radās reti), piemēram, bija ziņojumi par tuberkulozi (tai skaitā miliāru un ārpusplaušu lokalizācijas) un invazīvām oportūnistiskām infekcijām (piemēram, diseminēta vai ārpusplaušu histoplazmoze, blastomikoze, kokcidioidomikoze, pneimocistoze, kandidoze, aspergiloze un listerioze). Vairums tuberkulozes gadījumu radās pirmajos astoņos mēnešos pēc ārstēšanas uzsākšanas un varētu liecināt par latentas slimības izpausmi.

Ļaundabīgi audzēji un limfoproliferatīvi traucējumi

249 pediatriem pacientiem ar kopējo 655,6 pacientgadu lietošanas pieredzi adalimumabu pētījumos pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu (poliartikulāro juvenīlo idiopātisko artrītu un ar entezītu saistītu artrītu) netika novēroti nekādi ļaundabīgi audzēji. Turklāt, 192 pediatriem pacientiem ar kopējo 498,1 pacientgada lietošanas pieredzi, adalimumaba pētījumos pediatriem pacientiem ar Krona slimību netika novēroti ļaundabīgi audzēji. 77 pediatriem pacientiem ar kopējo 80,0 pacientgadu lietošanas pieredzi, adalimumaba pētījumā pediatriem pacientiem ar hronisku perēkļaino psoriāzi, netika novēroti ļaundabīgi audzēji. Adalimumaba pētījumā pediatriem pacientiem ar čūlaino kolītu 93 pediatriem pacientiem ar 65,3 pacientgadu kopējo lietošanas pieredzi ļaundabīgi audzēji netika novēroti. 60 pediatriem pacientiem ar uveītu, kuriem adalimumabu pētījuma laikā šo zāļu iedarbības ilgums bija 58,4 pacientgadi, ļaundabīgi audzēji netika novēroti.

Pivotālo adalimumaba pētījumu pieaugušajiem vismaz 12 nedēļas ilgajās kontrolētajās daļās pacientiem ar vidēji smagu vai smagu, aktīvu reimatoīdo artrītu, ankilozējošo spondilītu, aksiālu spondiloartrītu bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma, psoriātisko artrītu, psoriāzi, *hidradenitis suppurativa*, Krona slimību un čūlaino kolītu un uveītu novērotais ļaundabīgo audzēju (izņemot limfomas un nemelanomas ādas vēzi) rādītājs (95% ticamības intervāls) bija 6,8 (4,4; 10,5) uz 1000 pacientgadiem 5291 ar adalimumabu ārstētajam pacientam salīdzinājumā ar 6,3 (3,4; 11,8) uz 1000 pacientgadiem 3444 kontrolgrupas pacientiem (ārstēšanas ilguma mediāna bija 4,0 mēneši adalimumaba lietotājiem un 3,8 mēneši kontrolgrupas pacientiem). Nemelanomas ādas vēža sastopamības rādītājs (95% ticamības intervāls) bija 8,8 (6,0; 13,0) uz 1000 pacientgadiem ar adalimumaba ārstētajiem pacientiem un 3,2 (1,3; 7,6) uz 1000 pacientgadiem kontrolgrupas pacientiem. No šiem ādas vēža gadījumiem plakanšūnu vēža rādītājs (95% ticamības intervāls) bija 2,7 (1,4; 5,4) uz 1000 pacientgadiem ar adalimumabu ārstētajiem pacientiem un 0,6 (0,1; 4,5) uz 1000 pacientgadiem kontrolgrupas pacientiem. Limfomas rādītājs (95% ticamības intervāls) bija 0,7 (0,2; 2,7) uz 1000 pacientgadiem ar adalimumabu ārstētajiem pacientiem un 0,6 (0,1; 4,5) uz 1000 pacientgadiem kontrolgrupas pacientiem.

Apvienojot šo klīnisko pētījumu kontrolētās daļas un notiekošos un pabeigtos atklātos pētījumu pagarinājumus, kuru ilguma mediāna ir aptuveni 3,3 gadi, piedaloties 6427 pacientiem un aptverot vairāk nekā 26 439 terapijas pacientgadu, novērotais ļaundabīgo audzēju rādītājs, izņemot limfomas un nemelanomas ādas vēža gadījumus, ir aptuveni 8,5 uz 1000 pacientgadiem. Novērotais nemelanomas ādas vēža rādītājs ir aptuveni 9,6 gadījumi uz 1000 pacientgadiem un novērotais limfomu rādītājs ir aptuveni 1,3 uz 1000 pacientgadiem.

Pēcreģistrācijas lietošanas pieredzē no 2003. gada janvāra līdz 2010. gada decembrim, galvenokārt pacientiem ar reimatoīdo artrītu, spontāni ziņotais ļaundabīgo audzēju rādītājs ir aptuveni 2,7 uz 1000 terapijas pacientgadiem. Spontāni ziņotie nemelanomas ādas vēža un limfomas rādītāji ir attiecīgi aptuveni 0,2 un 0,3 uz 1000 terapijas pacientgadiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pēcreģistrācijas laikā saņemti ziņojumi par retiem hepatospleniskas T šūnu limfomas gadījumiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Autoantivielas

Pacientiem I–V reimatoīdā artrīta pētījumos vairākas reizes dažādos laikos seruma paraugos pārbaudīja autoantivielas. Šajos pētījumos 11,9% ar adalimumabu ārstēto pacientu un 8,1% ar placebo un aktīvām kontroles zālēm ārstēto pacientu, kuriem sākotnēji bija negatīvi antinukleāro antivielu titri, 24. nedēļā bija pozitīvi titri. Diviem no 3441 ar adalimumabu ārstētiem pacientiem visos reimatoīdā artrīta un psoriātiskā artrīta pētījumos attīstījās klīniskas pazīmes, kas liecināja par tikko radušos vilkēdei līdzīgu sindromu. Pēc terapijas pārtraukšanas pacientu stāvoklis uzlabojās. Nevienam pacientam neradās vilkēdes nefrīts vai centrālās nervu sistēmas simptomi.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Kontrolētos 3. fāzes pētījumos ar adalimumabu ārstētiem reimatoīdā un psoriātiskā artrīta pacientiem ar novērošanas periodu no 4 līdz 104 nedēļām, ALAT paaugstināšanās $\geq 3 \times \text{NAR}$ (normas augšējā robeža) bija 3,7% ar adalimumabu ārstēto pacientu un 1,6% ar kontroles zālēm ārstēto pacientu.

Kontrolētos 3. fāzes pētījumos ar adalimumabu ārstētiem poliartikulāra juvenīla idiopātiska artrīta pacientiem, kuri bija 4–17 gadus veci, un ar entezītu saistīta artrīta pacientiem, kuri bija 6–17 gadus veci, ALAT paaugstinājās $\geq 3 \times \text{NAR}$ 6,1% ar adalimumabu ārstēto pacientu un 1,3% ar kontroles zālēm ārstēto pacientu. Vairums ALAT paaugstināšanās gadījumu radās, vienlaicīgi lietojot metotreksātu. Nevienam ALAT paaugstināšanās gadījums $\geq 3 \times \text{NAR}$ neradās 3. fāzes pētījumā ar adalimumabu ārstētiem poliartikulāra juvenīla idiopātiska artrīta pacientiem vecumā no 2 līdz < 4 gadiem.

Kontrolētos 3. fāzes pētījumos ar adalimumabu ārstētiem Krona slimības un čūlainā kolīta pacientiem ar novērošanas periodu no 4 līdz 52 nedēļām, ALAT paaugstināšanās $\geq 3 \times \text{NAR}$ radās 0,9% ar adalimumabu ārstēto pacientu un 0,9% ar kontroles zālēm ārstēto pacientu.

Adalimumaba 3. fāzes pētījumos pediatriem pacientiem ar Krona slimību, kas izvērtēja efektivitāti un drošumu divām no ķermeņa masas atkarīgu devu balstītajām terapijām pēc indukcijas terapijas (kas pielāgota pēc ķermeņa masas) līdz pat 52 terapijas nedēļām, ALAT paaugstināšanās $\geq 3 \times \text{NAR}$ bija 2,6% (5/192) pacientu, no kuriem 4 sākotnēji vienlaicīgi saņēma arī imūnsupresantus.

Kontrolētos 3. fāzes pētījumos ar adalimumabu ārstētiem perēkļainās psoriāzes pacientiem ar novērošanas periodu 12 līdz 24 nedēļas, ALAT paaugstināšanās $\geq 3 \times \text{NAR}$ bija 1,8% ar adalimumabu ārstēto pacientu un 1,8% ar kontroles zālēm ārstēto pacientu.

Nevienam ALAT paaugstināšanās gadījums $\geq 3 \times \text{NAR}$ neradās 3. fāzes pētījumā ar adalimumabu ārstētiem pediatriem pacientiem ar perēkļaino psoriāzi.

Kontrolētos pētījumos ar adalimumabu ārstētiem (sākotnējā deva 160 mg 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā, un pēc tam sākot no 4. nedēļas 40 mg reizi nedēļā), *hidradenitis suppurativa* pacientiem ar novērošanas periodu 12 līdz 16 nedēļas, ALAT paaugstināšanās $\geq 3 \times \text{NAR}$ bija 0,3% ar adalimumabu ārstēto pacientu un 0,6% ar kontroles zālēm ārstēto pacientu.

Kontrolētos pētījumos ar adalimumabu ārstētiem (sākotnējā deva 80 mg 0. nedēļā ar sekojošu 40 mg devu reizi divās nedēļās, sākot ar 1. nedēļu) pieaugušiem uveīta pacientiem līdz pat 80 nedēļām ar lietošanas laika mediānu 166,5 dienas un 105,0 dienas attiecīgi adalimumaba un kontroles grupā

ALAT paaugstināšanās $\geq 3 \times \text{NAR}$ bija 2,4% ar adalimumabu ārstēto pacientu un 2,4% ar kontroles zālēm ārstēto pacientu.

Kontrolētā 3. fāzes adalimumaba pētījumā pediatriem pacientiem ar čūlaino kolītu ($n = 93$), lai novērtētu katru otro nedēļu ($n = 31$) lietotas 0,6 mg/kg balstdevas (maksimālā deva 40 mg) un katru nedēļu ($n = 32$) lietotas 0,6 mg/kg balstdevas (maksimālā deva 40 mg), ko lietoja pēc ķermeņa masai pielāgotas 2,4 mg/kg indukcijas devas (maksimālā deva 160 mg) 0. un 1. nedēļā un 1,2 mg/kg (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā ($n = 63$) vai pēc 2,4 mg/kg indukcijas devas (maksimālā deva 160 mg) 0. nedēļā, placebo 1. nedēļā un 1,2 mg/kg (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā ($n = 30$), efektivitāti un drošumu, ALAT paaugstināšanās $\geq 3 \times \text{NAR}$ tika novērota 1,1% (1/93) pacientu.

Klīniskajos pētījumos visu indikāciju pacientiem ALAT paaugstināšanās bija asimptomātiska, vairumā gadījumu īslaicīga un turpinot ārstēšanu – izzuda. Tomēr pēcreģistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par aknu mazspēju, kā arī par mazāk smagiem aknu darbības traucējumiem, kas var izraisīt aknu mazspēju, piemēram, hepatītu, tai skaitā autoimūno hepatītu, pacientiem, kuri saņēma adalimumabu.

Vienlaicīga ārstēšana ar azatioprīnu/6-merkaptopurīnu

Krona slimības pētījumos pieaugušiem pacientiem, augstāka incidence ar ļaundabīgām un ar smagām infekcijām saistītām blakusparādībām tika konstatēta, ārstējot ar adalimumaba un azatioprīna/6-merkaptopurīna kombināciju, salīdzinot tikai ar adalimumaba terapiju.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskos pētījumos nenovēroja devu ierobežojošu toksicitāti. Augstākais pārbaudītais devu līmenis bija daudzkārtējas, intravenozas 10 mg/kg devas, kas ir aptuveni 15 reizi vairāk nekā ieteicamā deva.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, audzēja nekrozes faktora alfa (TNF- α) inhibitori. ATĶ kods: L04AB04.

Amsparity ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

Darbības mehānisms

Adalimumabs specifiski saistās pie TNF un neitralizē TNF bioloģisko darbību, bloķējot tā mijiedarbību ar p55 un p75 šūnu virsmas TNF receptoriem.

Adalimumabs arī modulē bioloģisko atbildes reakciju, ko inducē vai regulē TNF, tai skaitā adhēzijas molekulu, kas nosaka leikocītu migrāciju (ELAM-1, VCAM-1 un ICAM-1 ar IC₅₀ 0,1–0,2 nM), daudzuma izmaiņas.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pēc ārstēšanas ar adalimumabu pacientiem ar reimatoīdo artrītu novēroja strauju akūtās fāzes iekaisuma mediatoru (C reaktīvā olbaltuma (CRO) un eritrocītu grimšanas ātruma (EGĀ)) un seruma citokīnu (IL-6) līmeņa pazemināšanos salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni. Pēc adalimumaba ievadīšanas pazeminājās arī matricas metālproteināžu (MMP-1 un MMP-3) līmenis serumā. Šīs metālproteināzes rada audu remodelāciju, izraisot skrimšļu sabrukšanu. Ar adalimumabu ārstētiem pacientiem parasti uzlabojās hroniska iekaisuma hematoloģiskie rādītāji.

Pēc ārstēšanās ar adalimumabu pacientiem ar poliartrikulāru juvenīli idiopātisko artrītu, Krona slimību, čūlaino kolītu un *hidradenitis suppurativa* tika novērota arī strauja C reaktīvā olbaltuma līmeņa pazemināšanās. Pacientiem ar Krona slimību tika novērota arī iekaisuma marķieru izdalīto šūnu skaita samazināšanās zarnās, tai skaitā ievērojama TNF- α ekspresijas samazināšanās. Endoskopiskos pētījumos par zarnu gļotādu pierādīta gļotādas atveseļošanās ar adalimumabu ārstētiem pacientiem.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pieaugušie ar reimatoīdo artrītu

Adalimumabs tika pētīts vairāk nekā 3000 pacientiem visos reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos. Adalimumaba efektivitāte un drošums tika vērtēta piecos randomizētos, dubultmaskētos un labi kontrolētos pētījumos. Daži pacienti tika ārstēti līdz pat 120 mēnešiem.

RA pētījumā I pārbaudīja 271 pacientu ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kas bija ≥ 18 gadus veci un kuriem iepriekš bija neefektīva terapija ar vismaz vienu slimību modificējošu pretreimatisma līdzekli un metotreksāts 12,5–25 mg devā (10 mg, ja bija metotreksāta nepanesamība) katru nedēļu nebija pietiekami efektīvs, un kuriem metotreksāta deva bija nemainīgi 10–25 mg reizi nedēļā. 20, 40 vai 80 mg adalimumaba devas vai placebo ievadīja katru otro nedēļu 24 nedēļas.

RA pētījumā II pārbaudīja 544 pacientus ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kas bija ≥ 18 gadus veci un kuriem iepriekš bija neefektīva terapija ar vismaz vienu slimību modificējošu pretreimatisma līdzekli. 20 vai 40 mg adalimumaba devas ievadīja subkutānas injekcijas veidā katru otro nedēļu un placebo alternatīvajās nedēļās vai katru nedēļu 26 nedēļas; placebo ievadīja katru nedēļu tikpat ilgi. Citu slimību modificējošu pretreimatisma līdzekļu lietošana nebija atļauta.

RA pētījumā III pārbaudīja 619 pacientus ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kas bija ≥ 18 gadus veci un kuriem bija neefektīva atbildes reakcija uz metotreksāta 12,5–25 mg devām vai bija 10 mg metotreksāta (reizi nedēļā) nepanesamība. Šajā pētījumā bija trīs grupas. Pirmā saņēma placebo injekcijas katru nedēļu 52 nedēļas. Otrā saņēma 20 mg adalimumabu katru nedēļu 52 nedēļas. Trešā grupa saņēma 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu ar placebo injekcijām alternatīvajās nedēļās. Pēc pirmo 52 pētījuma nedēļu pabeigšanas, 457 pacienti pētījuma atklātajā pagarinājuma fāzē saņēma 40 mg adalimumaba/MTX katru otro nedēļu līdz 10 gadiem ilgi.

RA pētījumā IV primāri vērtēja drošumu 636 pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kas bija ≥ 18 gadus veci. Pacienti drīkstēja būt gan tādi, kas iepriekš nav saņēmuši slimību modificējošu pretreimatisma līdzekli, gan tādi, kas turpināja lietot reimatoloģisku terapiju, ja vien terapija bija stabila vismaz 28 dienas. Šī terapija bija metotreksāts, leflunomīds, hidroksihlorohīns, sulfasalazīns un/vai zelta sāļi. Pacienti tika randomizēti grupās, kas saņēma vai nu 40 mg adalimumaba, vai placebo katru otro nedēļu 24 nedēļas ilgi.

RA pētījumā V tika vērtēti 799 iepriekš ar metotreksātu neārstēti pieauguši pacienti ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu agrīnā stadijā (vidējais slimības ilgums nepārsniedza 9 mēnešus). Šajā pētījumā tika vērtēta reimatoīdā artrīta locītavu bojājuma pazīmju un simptomu progresēšanas ātruma samazināšanas efektivitāte pēc 104 nedēļām, lietojot katru otro nedēļu 40 mg adalimumaba/metotreksāta kombinācijas terapiju, 40 mg adalimumaba monoterapiju, lietojot to katru otro nedēļu, un metotreksāta monoterapiju. Pēc pirmo 104 pētījuma nedēļu pabeigšanas, 497 pacienti pētījuma atklātajā pagarinātajā fāzē saņēma 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu līdz 10 gadiem ilgi.

Primārais mērķa kritērijs RA pētījumā I, II un III un sekundārais mērķa kritērijs RA pētījumā IV bija procentuālais pacientu īpatsvars, kas sasniedza ACR 20 atbildes reakciju 24. vai 26. nedēļā. RA pētījumā V primārais mērķa kritērijs bija procentuālais pacientu īpatsvars, kas sasniedza ACR 50 atbildes reakciju 52. nedēļā. III un IV pētījumā bija papildu primārie mērķa kritēriji pēc 52 nedēļām – slimības progresēšanas aizkavēšanās (noteikta pēc rentgenogrammas rezultātiem). RA pētījumā III primārais mērķa kritērijs bija arī dzīves kvalitātes izmaiņas.

ACR atbildes reakcija

Procentuālais ar adalimumabu ārstēto pacientu skaits, kas sasniedza ACR 20, 50 un 70 atbildes reakciju, RA pētījumā I, II un III bija vienāds. Rezultāti, lietojot 40 mg devu katru otro nedēļu, ir apkopoti 8. tabulā.

8. tabula. ACR atbildes reakcijas placebo kontrolētos pētījumos (procentuālais pacientu īpatsvars)

Atbildes reakcija	RA pētījums I ^{a**}		RA pētījums II ^{a**}		RA pētījums III ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c n = 60	Adalimumab s ^b /MTX ^c n = 63	Placebo n = 110	Adalimumab s ^b n = 113	Placebo/ MTX ^c n = 200	Adalimumab s ^b /MTX ^c n = 207
ACR 20						
6 mēneši	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 mēneši	NZ	NZ	NZ	NZ	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 mēneši	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 mēneši	NZ	NZ	NZ	NZ	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 mēneši	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 mēneši	NZ	NZ	NZ	NZ	4,5%	23,2%

^a RA pētījumā I pēc 24 nedēļām, RA pētījumā II pēc 26 nedēļām un RA pētījumā III pēc 24 un 52 nedēļām.

^b 40 mg adalimumaba, ievadot katru otro nedēļu.

^c MTX = metotreksāts.

** p < 0,01; adalimumabs, salīdzinot ar placebo

RA pētījumos I–IV visas individuālās ACR atbildes reakcijas kritēriju sastāvdaļas (jutīgo un pietūkušo locītavu skaits, ārsta un pacienta vērtējums par slimības aktivitāti un sāpēm, darba spēju zuduma indeksa (HAQ) punkti un CRO (mg/dl) rādītāji) pēc 24 vai 26 nedēļām salīdzinājumā ar placebo uzlabojās. RA pētījumā III šī uzlabošanās saglabājās 52 nedēļas.

Atklātā RA III pētījuma pagarinājumā vairumam pacientu, kuriem bija ACR atbildes reakcija, tā saglabājās, novērojot tos līdz 10 gadiem. No 207 pacientiem, kas tika randomizēti adalimumaba 40 mg saņemšanai katru otro nedēļu, 114 turpināja lietot adalimumabu 40 mg katru otro nedēļu 5 gadus ilgi. No šiem pacientiem 86 (75,4%) bija ACR 20 atbildes reakcija, 72 pacientiem (63,2%) bija ACR 50 atbildes reakcija un 41 pacientam (36%) bija ACR 70 atbildes reakcija. No 207 pacientiem 81 turpināja lietot adalimumabu 40 mg katru otro nedēļu 10 gadus ilgi. No šiem pacientiem 64 (79,0%) bija ACR 20 atbildes reakcija, 56 pacientiem (69,1%) bija ACR 50 atbildes reakcija un 43 pacientiem (53,1%) bija ACR 70 atbildes reakcija.

RA pētījumā IV ACR 20 atbildes reakcija adalimumabu un standarta aprūpi saņēmušajiem pacientiem bija statistiski labāka nekā pacientiem, kas saņēma placebo un standarta aprūpi (p < 0,001).

RA pētījumos I–IV ar adalimumabu ārstētie pacienti sasniedza statistiski nozīmīgu ACR 20 un 50 atbildes reakciju salīdzinājumā ar placebo jau 1–2 nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas.

RA pētījumā V ar agrīnas stadijas reimatoīdā artrīta pacientiem, kuri iepriekš nebija ārstēti ar metotreksātu, kombinēta terapija ar adalimumabu un metotreksātu pēc 52 nedēļām izraisīja ātrāku un nozīmīgi labāku ACR atbildes reakciju nekā metotreksāta monoterapija un adalimumaba monoterapija, un pēc 104 nedēļām atbildes reakcija bija saglabājusies (skatīt 9. tabulu).

9. tabula. ACR atbildes reakcijas RA pētījumā V (procentuālais pacientu īpatsvars)

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

^a p vērtība iegūta no metotreksāta monoterapijas un adalimumaba/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot *Mann-Whitney U* testu.

^b p vērtība iegūta no adalimumaba monoterapijas un adalimumaba/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot *Mann-Whitney U* testu.

^c p vērtība iegūta no adalimumaba monoterapijas un metotreksāta monoterapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot *Mann-Whitney U* testu.

Atklātā RA pētījuma V pagarinājumā ACR atbildes reakcijas rādītāji saglabājās, novērojot pacientus līdz 10 gadiem. No 542 pacientiem, kas tika randomizēti adalimumaba 40 mg saņemšanai katru otro nedēļu, 170 turpināja lietot adalimumabu 40 mg katru otro nedēļu 10 gadus ilgi. No šiem pacientiem 154 (90,6%) bija ACR 20 atbildes reakcija, 127 pacientiem (74,7%) bija ACR 50 atbildes reakcija un 102 pacientam (60,0%) bija ACR 70 atbildes reakcija.

52. nedēļā 42,9% pacientu, kuri saņēma kombinēto adalimumaba/metotreksāta terapiju, sasniedza klīnisku remisiju (DAS28 (CRO) < 2,6) salīdzinājumā ar 20,6% pacientu, kuri saņēma metotreksāta monoterapiju, un 23,4% pacientu, kuri saņēma adalimumaba monoterapiju. Kombinētā adalimumaba/metotreksāta terapija bija klīniski un statistiski pārāka par metotreksātu ($p < 0,001$) un adalimumaba monoterapiju ($p < 0,001$), sasniedzot zemu slimības aktivitātes līmeni pacientiem ar nesen diagnosticētu vidēji smagu vai smagu reimatoīdo artrītu. Atbildes reakcija abās monoterapijas grupās bija līdzīga ($p = 0,447$). No 342 pacientiem, kas sākotnēji bija randomizēti adalimumaba monoterapijai vai kombinētajai adalimumaba/metotreksāta terapijai un kas tika iesaistīti atklātajā pētījuma pagarinājumā, 171 pacients pabeidza 10 gadu ārstēšanu ar adalimumabu. No šiem pacientiem 109 (63,7%) pēc 10 gadu ārstēšanas, tika ziņots par remisiju.

Radiogrāfiskās izmaiņas

RA pētījumā III pacientiem, kuri saņēma adalimumabu un vidējais slimošanas ilgums ar reimatoīdo artrītu bija apmēram 11 gadu, locītavu strukturālo bojājumu noteica radiogrāfiski un novērtēja kā izmaiņas starp kopējo modificēto kopējo *Sharp* skalas punktu skaitu (*Total Sharp Score*, TSS) un tās komponentiem, eroziju skalas punktu skaitu un locītavas spraugas sašaurināšanās punktu skaitu. Pēc 6 un 12 mēnešiem adalimumaba/metotreksāta pacientiem tika konstatēts, ka locītavu izmaiņas radiogrāfiski ir progresējušas ievērojami mazāk nekā pacientiem, kuri saņēma tikai metotreksātu (skatīt 10. tabulu).

Atvērtā pagarinātās fāzes RA pētījumā III strukturālo bojājumu progresijas pakāpes mazināšanās pacientu apakšgrupā turpinās 8 un 10 gadus. Pēc 8 gadiem radiogrāfiski tika izmeklēts 81 no 207 pacientiem, kuri sākotnēji tika ārstēti ar 40 mg adalimumabu katru otro nedēļu. No šiem

pacientiem 48 nekonstatēja strukturālo bojājumu progresēšanu, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, to izsakot ar mTSS izmaiņu, kas ir 0,5 vai mazāka. Pēc 10 gadiem radiogrāfiski tika izmeklēti 79 no 207 pacientiem, kuri sākotnēji tika ārstēti ar 40 mg adalimumabu katru otro nedēļu. No šiem pacientiem 40 nekonstatēja strukturālo bojājumu progresēšanu, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, to izsakot ar mTSS izmaiņu, kas ir 0,5 vai mazāka.

10. tabula. Radiogrāfiskās vidējās izmaiņas RA pētījumā III 12 mēnešu laikā

	Placebo /MTX ^a	Adalimumabs/ MTX 40 mg katru otro nedēļu	Placebo/MTX- adalimumabs/MTX (95% ticamības intervāls ^b)	p vērtība
Kopējais <i>Sharp</i> skalas punktu skaits	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
Eroziju skalas punktu skaits	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
LSS (JSN) ^d punktu skaits	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^a metotreksāts

^b 95% ticamības intervāls punktu skaita atšķirībām starp metotreksātu un adalimumabu.

^c pamatots ar kategoriju analīzi.

^d Locītavas spraugas sašaurināšanās.

RA pētījumā V strukturālo locītavu bojājumu vērtēja radiogrāfiski un izteica kā modificēto kopējo *Sharp* skalas punktu skaita pārmaiņu (skatīt 11. tabulu).

11. tabula. Radiogrāfiskās vidējās izmaiņas 52. nedēļā RA pētījumā V

	MTX n = 257 (95% ticamības intervāls)	Adalimumab s n = 274 (95% ticamības intervāls)	Adalimumabs/ MTX n = 268 (95% ticamības intervāls)	p vērtība ^a	p vērtība ^b	p vērtība ^c
Kopējais <i>Sharp</i> skalas punktu skaits	5,7 (4,2–7,3)	3,0 (1,7–4,3)	1,3 (0,5–2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Eroziju skalas punktu skaits	3,7 (2,7–4,7)	1,7 (1,0–2,4)	0,8 (0,4–1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN punktu skaits	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 vērtība iegūta no metotreksāta monoterapijas un adalimumaba/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot *Mann-Whitney* U testu.

^b p vērtība iegūta no adalimumaba monoterapijas un adalimumaba/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot *Mann-Whitney* U testu.

^c p vērtība iegūta no adalimumaba monoterapijas un metotreksāta monoterapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot *Mann-Whitney* U testu.

Pēc 52 un 104 ārstēšanas nedēļām procentuālais pacientu īpatsvars, kuriem nebija slimības progresēšanas (modificētā kopējā *Sharp* skalas punktu skaita izmaiņas no sākotnējā stāvokļa $\leq 0,5$), adalimumaba/metotreksāta kombinētas terapijas gadījumā (attiecīgi 63,8% un 61,2%) bija nozīmīgi lielāks nekā metotreksāta monoterapijas (attiecīgi 37,4% un 33,5%) un adalimumaba monoterapijas gadījumā (attiecīgi 50,7%, $p < 0,002$ un 44,5%, $p < 0,001$).

Atklātā RA pētījuma V pagarinājumā pacientiem, kas sākotnēji bija randomizēti metotreksāta monoterapijai, adalimumaba monoterapijai un adalimumaba/metotreksāta kombinētai terapijai, modificētā kopējā *Sharp* skalas punktu skaita vidējās izmaiņas pēc 10 gadiem, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, bija attiecīgi 10,8; 9,2 un 3,9. Pacientu daļa, kuriem neuzrādījās radiogrāfisku progresēšanu, attiecīgi bija 31,3%, 23,7% un 36,7%.

Dzīves kvalitāte un fiziskās funkcijas

Visos četros adekvātos un labi kontrolētos pētījumos ar veselību saistīto dzīves kvalitāti un fiziskās funkcijas vērtēja, izmantojot Veselības vērtējuma aptaujas (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ) darba spēju zuduma indeksu, kas RA pētījumā III bija iepriekš noteiktais primārais mērķa kritērijs 52. nedēļā. Visas adalimumaba devas/shēmas visos četros pētījumos nodrošināja statistiski nozīmīgi labāku HAQ darba spēju zuduma indeksa uzlabošanos no sākotnējā stāvokļa līdz 6. mēnesim salīdzinājumā ar placebo un RA pētījumā III tādu pašu rezultātu konstatēja 52. nedēļā. Īsa veida veselības pārskata (SF-36) rezultāti par visām adalimumaba devām/shēmām visos četros pētījumos apstiprina šos rezultātus. 40 mg devai katru otro nedēļu bija statistiski nozīmīgs fiziskās komponentes apkopojuma (PCS) punktu skaits, kā arī statistiski nozīmīgs sāpju un vitalitātes sfēras punktu skaits. Statistiski nozīmīga noguruma mazināšanās, kas noteikta ar funkcionālu hroniskas slimības terapijas novērtējumu (*functional assessment of chronic illness therapy*, FACIT), punktu skaits bija visos trijos pētījumos, kuros tas tika vērtēts (RA pētījumi I, III, IV).

RA pētījumā III vairumam pacientu, kuriem tika sasniegta fizikālo funkciju uzlabošanās un kuri turpināja ārstēšanu, uzlabošanās tika novērota visa pētījuma atvērtās fāzes laikā līdz pat 520. nedēļai (120 mēnešiem). Dzīves kvalitātes uzlabošanās tika mērīta līdz 156. nedēļai (36 mēnešiem), un šajā laikā tās paaugstināšanās saglabājās.

RA pētījumā V HAQ darba spēju zuduma indeksa un SF-36 fiziskā komponentes uzlabošanās 52. nedēļā, kas saglabājās līdz 104. nedēļai, adalimumaba/metotreksāta kombinētās terapijas gadījumā bija lielāka ($p < 0,001$) nekā metotreksāta monoterapijas un adalimumaba monoterapijas gadījumā. No 250 pacientiem, kas pabeidza pētījuma atklāto pagarinājumu, fiziskās funkcijas uzlabošanās saglabājās visos 10 ārstēšanās gados.

Perēkļainā psoriāze pieaugušajiem

Adalimumaba lietošanas drošums un efektivitāte tika pētīta pieaugušiem pacientiem ar hronisku perēkļaino psoriāzi ($\geq 10\%$ KVL iesaiste un (PASI) ≥ 12 vai ≥ 10), kuri randomizētos, dubultmaskētos pētījumos bija piemēroti sistēmiskai terapijai vai fototerapijai. Psoriāzes pētījumos I un II 73% iekļauto pacientu iepriekš bija saņēmuši sistēmisku terapiju vai fototerapiju. Adalimumaba lietošanas drošums un efektivitāte tika pētīta arī pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu hronisku perēkļaino psoriāzi un vienlaicīgu plauktu un/vai pēdu psoriāzi, kuri randomizētos, dubultmaskētos pētījumos bija piemēroti sistēmiskai terapijai (psoriāzes pētījums III).

Psoriāzes pētījumā I (REVEAL) tika vērtēti 1212 pacienti trijos ārstēšanas periodos. A periodā pacienti saņēma placebo vai adalimumabu 80 mg sākotnējā devā, pēc tam katru otro nedēļu 40 mg, sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas. Pēc 16 ārstēšanas nedēļām pacienti, kuri sasniedza vismaz PASI 75 atbildes reakciju (PASI punktu skaita uzlabošanās par vismaz 75% salīdzinājumā ar sākotnējo), sāka B periodu un atklāti saņēma 40 mg adalimumabu katru otro nedēļu. Pacienti, kuriem saglabājās $\geq$ PASI 75 atbildes reakcija 33. nedēļā un sākotnēji bija randomizēti aktīvajai terapijai A periodā, tika atkārtoti randomizēti C periodā 40 mg adalimumaba saņemšanai katru otro nedēļu vai placebo vēl papildus 19 nedēļas. Visās ārstēšanas grupās vidējais sākotnējais PASI punktu skaits bija 18,9 un sākotnējais AVN punktu skaits bija no “mērena” (53% iekļauto pētāmo personu) līdz “smagam” (41%) un “ļoti smagam” (6%).

Psoriāzes pētījums II (CHAMPION) 271 pacientam salīdzināja adalimumaba lietošanas efektivitāti un drošumu salīdzinājumā ar metotreksātu un placebo. Pacienti saņēma placebo, sākotnējo MTX 7,5 mg un pēc tam līdz 12. nedēļai devu palielināja līdz maksimālajai devai 25 mg, vai sākotnējo 80 mg

adalimumaba devu un pēc tam katru otro nedēļu 40 mg (sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas ievadīšanas) 16 nedēļas ilgi. Nav pieejami dati, kas salīdzinātu adalimumabu un MTX pēc 16. terapijas nedēļas. Pacientiem, kuri saņēma MTX un sasniedza $\geq$ PASI 50 atbildes reakciju 8. un/vai 12. nedēļā, deva vairāk netika palielināta. Visās ārstēšanas grupās vidējais sākotnējais PASI punktu skaits bija 19,7 un sākotnējais ĀVN punktu skaits variēja no “viegla” ($< 1\%$) līdz “mērenam” (48%), “smagam” (46%) un “ļoti smagam” (6%).

Pacienti, kuri piedalījās visos 2. un 3. fāzes psoriāzes pētījumos bija tiesīgi iesaistīties atklātā pētījuma pagarinājumā, kurā adalimumabs tika nozīmēts papildus vismaz 108 nedēļas.

Psoriāzes pētījumos I un II primārais mērķa kritērijs bija pacientu procentuālais īpatsvars, kuri sasniedza PASI 75 atbildes reakciju no sākotnējā brīža līdz 16. nedēļai (skatīt 12. un 13. tabulu).

12. tabula. Ps pētījums I (REVEAL) – efektivitātes rezultāti 16. nedēļā

	Placebo N = 398 n (%)	Adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu N = 814 n (%)
$\geq$ PASI 75 ^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
ĀVN: izzudis/minimāls	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a Procentuālais pacientu īpatsvars, kuri sasniedza PASI 75 atbildes reakciju, tika aprēķināta kā pēc centra pielāgotais skaits.

^b $p < 0,001$; adalimumabs, salīdzinot ar placebo.

13. tabula. Ps pētījums II (CHAMPION) – efektivitātes rezultāti 16. nedēļā

	Placebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu N = 108 n (%)
$\geq$ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a,b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c,d}
ĀVN: izzudis/minimāls	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a,b}

^a $p < 0,001$ – adalimumabs, salīdzinot ar placebo.

^b $p < 0,001$ – adalimumabs, salīdzinot ar metotreksātu.

^c $p < 0,01$ – adalimumabs, salīdzinot ar placebo.

^d $p < 0,05$ – adalimumabs, salīdzinot ar metotreksātu.

Psoriāzes pētījumā I 28% pacientu, kuriem bija atbildes reakcija PASI 75 un kuri 33. nedēļā tika atkārtoti randomizēti saņemot placebo, salīdzinot ar 5%, kuri turpināja lietot adalimumabu, $p < 0,001$, bija “adekvātas atbildes reakcijas zudums” (PASI punktu skaits pēc 33. nedēļas un vēlāk vai pirms 52. nedēļas, kura rezultātā bija $<$ PASI 50 atbildes reakcija salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli ar minimālu PASI punktu skaita palielināšanos par 6 punktiem salīdzinājumā ar 33. nedēļu). No pacientiem, kuriem nebija adekvātas atbildes reakcijas pēc atkārtotās randomizācijas placebo saņemšanai un kuri tad tika iekļauti atklātajā pētījuma pagarinājumā, 38% (25/66) un 55% (36/66) atguva PASI 75 atbildes reakciju pēc attiecīgi 12 un 24 atkārtotas ārstēšanas nedēļām.

Kopā 233 pacienti, kuriem 16. nedēļā un 33. nedēļā bija atbildes reakcija PASI 75, 52 nedēļas turpināja saņemt adalimumaba terapiju psoriāzes pētījumā I un turpināja saņemt adalimumabu atklātos pētījuma pagarinājumos. Šiem pacientiem, pēc papildus 108 nedēļu atklātas terapijas (kopumā 160 nedēļas), atbildes reakciju PASI 75 un ĀVN izzudis vai minimāls rādītājs bija, attiecīgi 74,7% un 59,0%. Analīzē, kurā visi pacienti, kas pārtrauca dalību pētījumā blakusparādību vai efektivitātes trūkuma dēļ vai kuriem palielināja devas, tika uzskatīti par tādiem, kuriem nav atbildes reakcijas; šiem

pacientiem, pēc papildus 108 nedēļu atklātas terapijas (kopumā 160 nedēļas), atbildes reakciju PASI 75 un ĀVN izzudis vai minimāls rādītājs bija attiecīgi 69,6% un 55,7%.

Atklātos pētījuma pagarinājumos, pārtraucot lietošanu, un atkārtotas ārstēšanas izvērtēšanā kopumā piedalījās 347 stabilas atbildes reakcijas respondenti. Atcelšanas perioda laikā psoriāzes simptomi atkārtojās, ar laika līdz recidīvam (pasliktināšanās līdz „vidējai” vai sliktākai ĀVN) mediānu apmēram 5 mēneši. Atcelšanas perioda laikā neviens no šiem pacientiem nepiedzīvoja rikošeta efektu. Pēc 16 nedēļu atkārtotas terapijas kopumā 76,5% (218/285) pacientu, kuri reģistrējās atkārtotas terapijas periodam, bija ĀVN “izzudis” vai “minimāls” atbildes reakcija, neatkarīgi no tā vai viņiem bija vai nebija recidīvs, pārtraucot lietošanu (attiecīgi, pacienti, kuriem bija recidīvs vai nebija recidīvs pārtraucot lietošanu 69,1% [123/178] un 88,8% [95/107]). Līdzīgs drošuma profils kā atcelšanas periodā tika novērots atkārtotas terapijas laikā.

Nozīmīga uzlabošanās 16. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli un placebo (pētījums I un II) un MTX (pētījums II), tika pierādīta DDKI (Dermatoloģiskās dzīves kvalitātes indeksā). Pētījumā I bija arī nozīmīga fiziskā un mentālā kopīgā SF-36 punktu skaita uzlabošanās salīdzinājumā ar placebo.

Atklātā pētījuma pagarinājumā pacientiem, kuriem deva tika palielināta no 40 mg katru otro nedēļu līdz 40 mg katru nedēļu PASI atbildes reakcijas dēļ zem 50%, 26,4% (92/349) un 37,8% (132/349) pacientu sasniedza PASI 75 atbildes reakciju atbilstoši 12. un 24. nedēļā.

Psoriāzes pētījumā III (REACH) 72 pacientiem ar vidēji smagu vai smagu hronisku perēkļaino psoriāzi un plauktu un/vai pēdu psoriāzi tika salīdzināta adalimumaba efektivitāte un drošums ar placebo. Pacienti sākumā saņēma 80 mg adalimumaba devu un pēc tam 40 mg katru otro nedēļu (vienu nedēļu pēc sākotnējās devas) vai placebo 16 nedēļas ilgi. 16. nedēļā, statistiski būtiski lielāka pacientu procentuālais īpatsvars, kas saņēma adalimumabu, sasniedza atbildes reakciju ĀVN “izzudis” vai “gandrīz izzudis” uz rokām un/vai pēdām salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo (30,6%, salīdzinot ar 4,3%, attiecīgi [P = 0,014]).

Psoriāzes pētījumā IV tika salīdzināta adalimumaba efektivitāte un drošums ar placebo 217 pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu nagu psoriāzi. Pacienti saņēma 80 mg adalimumaba sākuma devu un pēc tam 40 mg katru otro nedēļu (sākot vienu nedēļu pēc sākuma devas) vai placebo 26 nedēļas ilgi. Pēc tam sekoja atklāta ārstēšana ar adalimumabu vēl 26 nedēļas ilgi. Nagu psoriāzes novērtējums ietvēra Modificētu nagu psoriāzes smaguma pakāpes indeksu (*Modified Nail Psoriasis Severity Index* – mNAPSI), Ārsta vispārējo roku nagu psoriāzes novērtējumu (*Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis* – PGA-F) un Nagu psoriāzes smaguma pakāpes indeksu (*Nail Psoriasis Severity Index* – NAPSI) (skatīt 14. tabulu). Adalimumaba lietošana uzlaboja stāvokli pacientiem ar nagu psoriāzi un dažādas pakāpes ādas bojājumiem (KVL $\geq$ 0% (60% pacientu) un KVL < 10% un $\geq$ 5% (40% pacientu)).

14. tabula. Ps pētījuma IV efektivitātes rezultāti 16., 26. un 52. nedēļā

Mērķa kritērijs	16. nedēļa Placebo kontrolgrupa		26. nedēļa Placebo kontrolgrupa		52. nedēļa Atklāts
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg katru otro nedēļu N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg katru otro nedēļu N = 109	Adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
ĀVN-F izzudis/minimāls un ≥ 2 pakāpju uzlabošanās (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Procentuālās kopējā roku nagu NAPSI izmaiņas (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a p < 0,001; adalimumabs, salīdzinot ar placebo

Ar adalimumabu ārstētiem pacientiem 26. nedēļā konstatēta statistiski nozīmīga DLQI uzlabošanās, salīdzinot ar placebo.

Hidradenitis suppurativa pieaugušajiem

Adalimumaba lietošanas drošums un efektivitāte randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos un atklātā pētījuma turpinājumā tika vērtēta pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu līdz smagu *hidradenitis suppurativa* (HS), kuriem ir bijusi nepanesamība, kontrindicēts vai nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz vismaz 3 mēnešu sistēmiskās antibiotikas ārstēšanas kursu. HS-I un HS-II bija pacienti, kuriem bija II vai III *Hurley* stadijas sasilšana ar vismaz 3 abscesiem vai iekaisuma mezgliem.

Pētījumā HS-I (PIONEER I) tika vērtēti 307 pacienti divos ārstēšanas periodos. A periodā, pacienti saņēma placebo vai adalimumabu ar sākotnējo devu 160 mg 0. nedēļā, 80 mg 2. nedēļā, un 40 mg katru nākamā nedēļu, sākot ar 4. nedēļu līdz 11. nedēļai. Šajā pētījumā vienlaicīga antibiotiku lietošana nebija atļauta. Pēc 12 nedēļu terapijas, pacienti, kuri saņēma adalimumabu A periodā tika atkārtoti randomizēti B periodā vienā no 3 ārstēšanas grupām (no 12. nedēļas līdz 35. nedēļai 40 mg adalimumaba katru nedēļu, 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu, vai placebo). Pacienti, kuri A periodā bija randomizēti saņemt placebo, B periodā bija nozīmēti saņemt 40 mg adalimumaba katru nedēļu.

Pētījumā HS-II (PIONEER II) tika vērtēti 326 pacienti divos ārstēšanas periodos. A periodā, pacienti saņēma placebo vai adalimumabu ar sākotnējo devu 160 mg 0. nedēļā, 80 mg 2. nedēļā, un 40 mg katru nākamā nedēļu, sākot ar 4. nedēļu līdz 11. nedēļai. Pētījuma laikā 19,3% no pacientiem turpināja sākotnējo iekšķīgi lietojamo antibiotiku terapijas kursu. Pēc 12 nedēļu terapijas, pacienti, kuri saņēma adalimumabu A periodā, tika atkārtoti randomizēti B periodā vienā no 3 ārstēšanas grupām (no 12. nedēļas līdz 35. nedēļai 40 mg adalimumaba katru nedēļu, 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu, vai placebo). Pacienti, kuri A periodā bija randomizēti saņemt placebo, tika nozīmēti saņemt placebo B periodā.

Pacienti, kuri piedalījās HS-I un HS-II pētījumos bija piemēroti iekļaušanai atklātā pētījuma pagarinājumā, kurā 40 mg adalimumaba tika lietots katru nedēļu. Adalimumabu saņēmušajā populācijā vidējais tā lietošanas ilgums bija 762 dienas. Visos 3 pētījumos pacienti veica ārēju antiseptisku apstrādi katru dienu.

Klīniska atbildes reakcija

Iekaisuma bojājumu samazināšanās, abscesa pastiprināšanās un fistulu drenēšanās tika novērtēta, izmantojot *hidradenitis suppurativa* klīniskās atbildes reakcijas novērtējumu (*Hidradenitis Suppurativa Clinical Response - HiSCR*; abscesa un iekaisumu mezglu skaita samazināšana vismaz par 50% bez abscesa un fistulu drenēšanās palielināšanās, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli). Ar HS saistītu ādas sāpju samazināšanās tika novērtēta, izmantojot Skaitliskā novērtējuma skalu, pacientiem, kuriem iesaistoties pētījumā sākotnējais stāvokļa novērtējums bija 3 punkti vai vairāk 11 punktu skalā.

Nozīmīgi lielāks pacientu skaits, kuri tika ārstēti ar adalimumabu, sasniedza *HiSCR* 12. nedēļā, salīdzinot ar placebo. HS-II pētījumā 12. nedēļā nozīmīgi vairāk pacientu piedzīvoja klīniski nozīmīgu ar HS saistītu ādas sāpju samazināšanos (skatīt 15. tabulu). Pirmo 12 ārstēšanas nedēļu laikā pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu, nozīmīgi samazinājās slimību uzliesmojuma risks.

15. tabula. Efektivitātes rezultāti 12. nedēļā HS pētījumos I un II

	HS pētījums I		HS pētījums II	
	Placebo	Adalimumabs 40 mg katru nedēļu	Placebo	Adalimumabs 40 mg katru nedēļu
<i>Hidradenitis suppurativa</i> klīniskā atbildes reakcija (<i>HiSCR</i>) ^a	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%)*	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%)*
≥ 30% ādas sāpju samazināšanās ^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, adalimumabs pret placebo

^a Starp visiem randomizētajiem pacientiem.

^b Starp pacientiem, kuriem sākotnējā stāvoklī bija ar HS saistītu sāpju novērtējums ≥ 3, pamatojoties uz skaitlisko skalu

Skala 0–10; 0 = nav ādas sāpju, 10 = vismagākās ādas sāpes, kādas vien var iedomāties.

Ārstēšana ar adalimumabu 40 mg katru nedēļu nozīmīgi samazināja abscesa pasliktināšanās un fistulu nosusināšanas risku. Pirmajās 12 nedēļās HS-I un HS-II pētījumos placebo grupā, salīdzinot ar grupu, kurā lietoja adalimumabu, bija aptuveni divreiz vairāk to pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem pasliktinājās abscess (attiecīgi 23,0%, salīdzinot ar 11,4%) un fistulu nosusināšana (attiecīgi 30,0%, salīdzinot ar 13,9%).

Lielāku uzlabošanos pēc 12 nedēļām, salīdzinot ar sākuma stāvokli un placebo, novēroja ar ādas veselības stāvokli saistītajā dzīves kvalitātē, vērtējot ar Dermatoloģiskās dzīves kvalitātes indeksu (*Dermatology Life Quality Index – DLQI*, pētījumos HS-I un HS-II), vispārējā pacientu apmierinātībā ar medikamentozu ārstēšanu, kas vērtēta ar apmierinātības ar ārstēšanu anketu (*Treatment Satisfaction Questionnaire – TSQM*, pētījumos HS-I un HS-II), un fiziskajā veselībā, kas vērtēta ar SF-36 fizikālās komponentes novērtējuma kopējo punktu skaitu (pētījums HS-I).

Pacientiem, kuriem pēc 12 nedēļām bija vismaz daļēja atbildes reakcija uz 40 mg adalimumaba lietošanu katru nedēļu, *HiSCR* rādītājs 36. nedēļā bija augstāks tiem, kuri turpināja lietot adalimumabu katru nedēļu, salīdzinot ar tiem, kuriem lietošanas biežums tika samazināts līdz katrai otrai nedēļai vai kuriem ārstēšana tika pārtraukta (skatīt 16. tabulu).

16. tabula. Pacientu īpatsvars^a, kas sasniedza *HiSCR*^b 24. un 36. nedēļā pēc ārstēšanas nomaiņas 12. nedēļā no adalimumaba katru nedēļu

	Placebo (pārtraukta ārstēšana) N = 73	Adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu N = 70	Adalimumabs 40 mg katru nedēļu N = 70
--	--	--	---

24. nedēļa	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
36. nedēļa	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)

- ^a Pacienti pēc 12 nedēļām ar vismaz daļēju atbildes reakciju uz ārstēšanu ar 40 mg adalimumaba katru nedēļu.
- ^b Pacienti, kas atbilda protokolā norādītajiem kritērijiem par atbildes reakcijas zudumu vai uzlabošanās trūkumu, tika izslēgti no pētījumiem un tika uzskaitīti kā pacienti bez atbildes reakcijas

Pēc 12 nedēļām pacientiem ar vismaz daļēju atbildes reakciju uz adalimumabu katru nedēļu, *HiSCR* rādītājs 48. nedēļā bija 68,3% un 96. nedēļā – 65,1%. Ilgstošas (96 nedēļu ilgas) adalimumaba 40 mg reizi nedēļā terapijas laikā jaunas ar drošumu saistītas problēmas nav atklātas.

Pētījumos HS-I un HS-II pacientiem, kuriem ārstēšana ar adalimumabu tika pārtraukta 12. nedēļā, *HiSCR* rādītājs 12 nedēļas pēc atsāktas ārstēšanas ar 40 mg adalimumaba katru nedēļu atgriezās līdzīgā līmenī, kāds tika novērots pirms ārstēšanas pārtraukšanas (56,0%).

Krona slimība pieaugušajiem

Adalimumaba lietošanas drošums un efektivitāte randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos tika vērtēta vairāk nekā 1500 pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu Krona slimību (Krona slimības aktivitātes indekss (CDAI) ≥ 220 un ≤ 450). Bija atļauta vienlaicīga stabilu aminosalicilātu, kortikosteroīdu un/vai imūnmodulējošo līdzekļu devu lietošana, un 80% pacientu turpināja saņemt vismaz vienu no šiem līdzekļiem.

Klīniskās remisijas indukcija (definēta kā CDAI < 150) tika vērtēta divos pētījumos – KS pētījumā I (CLASSIC I) un KS pētījumā II (GAIN). KS pētījumā I 299 TNF antagonistus iepriekš nelietojuši pacienti tika randomizēti vienā no četrām terapijas grupām: placebo 0. un 2. nedēļā, 160 mg adalimumaba 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā, 80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā, 40 mg 0. nedēļā un 20 mg 2. nedēļā. KS pētījumā II 325 pacienti, kuriem bija izzdusi atbildes reakcija vai kuriem bija infliksimaba nepanesamība, tika randomizēti saņemt vai nu 160 mg adalimumabu 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā, vai placebo 0. un 2. nedēļā. Pacienti bez primāras atbildes reakcijas tika izslēgti no pētījumiem, tāpēc šie pacienti netika turpmāk novērtēti.

Klīniskās remisijas saglabāšanās tika vērtēta KS pētījumā III (CHARM). KS pētījumā III 854 pacienti atklāti saņēma 80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā. 4. nedēļā pacienti tika randomizēti saņemt 40 mg reizi divās nedēļās, 40 mg reizi nedēļā vai placebo, un kopējais pētījuma ilgums bija 56 nedēļas. Pacienti ar klīnisku atbildes reakciju (CDAI samazināšanās ≥ 70) 4. nedēļā tika stratificēti un analizēti atsevišķi no tiem, kuriem 4. nedēļā nebija atbildes reakcijas. Pakāpeniska kortikosteroīdu lietošanas pārtraukšana tika atļauta pēc 8. nedēļas.

KS Pētījuma I un KS Pētījuma II remisijas indukcijas un atbildes reakcijas rādītājs parādīts 17. tabulā.

17. tabula. Klīniskās remisijas indukcija un atbildes reakcija (procentuālais pacientu īpatsvars)

	KS pētījums I: infliksimabu iepriekš nesaņēmuši pacienti			KS pētījums II: infliksimabu iepriekš saņēmuši pacienti	
	Placebo N = 74	Adalimumabs 80/40 mg N = 75	Adalimumabs 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Adalimumabs 160/80 mg N = 159
4. nedēļa					
Klīniska remisija	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klīniska atbildes reakcija (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

	KS pētījums I: infliksimabu iepriekš nesaņēmuši pacienti			KS pētījums II: infliksimabu iepriekš saņēmuši pacienti	
	Placebo N = 74	Adalimumabs 80/40 mg N = 75	Adalimumabs 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Adalimumabs 160/80 mg N = 159

Visas p vērtības attiecas uz sapārotiem procentuālā īpatsvara salīdzinājumiem starp adalimumabu un placebo.

* $p < 0,001$.

** $p < 0,01$.

Lietojot 160/80 mg un 80/40 mg indukcijas shēmas, 8. nedēļā tika novēroti līdzīgi remisijas rādītāji, un blakusparādības biežāk tika konstatētas 160/80 mg grupā.

KS pētījumā III 4. nedēļā 58% (499/854) pacientu bija klīniska atbildes reakcija un viņi tika novērtēti primārajā analizē. Starp tiem, kuriem 4. nedēļā bija klīniska atbildes reakcija, 48% iepriekš bija saņēmuši citu TNF antagonistu. Remisijas un atbildes reakcijas saglabāšanās rādītājs parādīts 18. tabulā. Klīniskās remisijas rezultāti saglabājās relatīvi nemainīgi neatkarīgi no iepriekšējās ārstēšanas ar TNF antagonistu.

Ar adalimumabu ārstētiem salīdzinājumā ar placebo 56. nedēļā tika statistiski nozīmīgi samazināts ar slimību saistītu hospitalizāciju un ķirurģiskās iejaukšanās biežums.

18. tabula. Klīniskās remisijas saglabāšanās un atbildes reakcija (procentuālais pacientu īpatsvars)

	Placebo	Adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu	Adalimumabs 40 mg katru nedēļu
26. nedēļa	N = 170	N = 172	N = 157
Klīniska remisija	17%	40%*	47%*
Klīniska atbildes reakcija (CR-100)	27%	52%*	52%*
Pacienti remisijā bez steroīdiem ≥ 90 dienas ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. nedēļa	N = 170	N = 172	N = 157
Klīniska remisija	12%	36%*	41%*
Klīniska atbildes reakcija (CR-100)	17%	41%*	48%*
Pacienti remisijā bez steroīdiem ≥ 90 dienas ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* $p < 0,001$ – adalimumaba un placebo pāru procentuālo daļu salīdzinājumiem.

** $p < 0,02$ – adalimumaba un placebo pāru procentuālo daļu salīdzinājumiem.

^a No tiem, kuri sākotnējā stāvoklī saņēma kortikosteroīdus.

No pacientiem, kuriem 4. nedēļā nebija atbildes reakcijas, 43% adalimumaba balstterapiju saņēmušo pacientu bija atbildes reakcija līdz 12. nedēļai, salīdzinot ar 30% pacientu, kuri saņēma placebo balstterapiju. Šie rezultāti liecina, ka dažiem pacientiem, kuriem līdz 4. nedēļai nav bijis atbildes reakcijas, var būt noderīga balstterapija līdz 12. nedēļai. Terapijas turpināšana pēc 12. nedēļas neizraisīja nozīmīgi vairāk atbildes reakciju (skatīt 4.2. apakšpunktu).

117/276 pacienti no KS pētījuma I un 272/777 pacienti no KS pētījuma II un III tika novēroti vismaz 3 gadus atklātā adalimumaba terapijas pētījumā. Attiecīgi 88 un 189 pacienti, turpināja būt klīniskā remisijā. Klīniskā atbildes reakcija (CR-100) tika saglabāta attiecīgi 102 un 233 pacientiem.

Dzīves kvalitāte

KS pētījumā I un KS pētījumā II 4. nedēļā pacientiem, kuri tika randomizēti saņemt adalimumabu 80/40 mg un 160/80 mg, tika sasniegta statistiski nozīmīga slimībai specifiskā iekaisīgās zarnu slimības aptaujas (IBDQ) kopējā punktu skaita uzlabošanās salīdzinājumā ar placebo, kā arī tā tika novērota 26. un 56. nedēļā KS pētījumā III adalimumaba terapijas grupās, salīdzinot ar placebo grupu.

Uveīts pieaugušajiem

Divos randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos (UV I un II) tika vērtēts adalimumaba drošums un efektivitāte pieaugušiem pacientiem ar neinfekciozu vidusslāņa, mugurējo uveītu un panuveītu, izņemot pacientus ar izolētu priekšējo uveītu. Pacienti saņēma placebo vai adalimumaba 80 mg sākuma devu, pēc tam vienu nedēļu pēc sākuma devas saņemšanas adalimumabu 40 mg katru otro nedēļu. Tika atļauta viena nebioloģiska imūnsupresīva līdzekļa stabila devu lietošana.

Pētījumā UV I vērtēja 217 pacientus ar aktīvu uveītu, neraugoties uz terapiju ar kortikosteroīdiem (perorāls prednizons 10–60 mg/dienā). Iekļaujoties pētījumā, visi pacienti 2 nedēļas saņēma standarta prednizona devu 60 mg/dienā ar sekojošu obligātu pakāpenisku devas samazināšanu un pilnīgu kortikosteroīdu lietošanas pārtraukšanu 15. nedēļā.

Pētījumā UV II tika vērtēti 226 pacienti, kuriem pētījuma sākumā bija pasīvs, ar kortikosteroīdiem (perorālu prednizonu devā 10–35 mg/dienā) ilgstoši ārstējams uveīts, lai kontrolētu slimību. Vēlāk pacientiem šo zāļu deva obligāti bija pakāpeniski jāsamazina tā, lai kortikosteroīda lietošana līdz 19. nedēļai tiktu pilnībā pārtraukta.

Primārais mērķa kritērijs abos pētījumos bija “laiks līdz terapijas neveiksmei”. Terapijas neveiksme definēta kā multifaktoriāls iznākums, pamatojoties uz iekaisīgiem horioretināliem un/vai tīklenes asinsvadu bojājumiem, priekšējā kambara (PK) šūnu pakāpes, stiklveida ķermeņa apduļķošanās (*vitreous haze*, VH) pakāpes un labākā koriģētā redzes asumu (*best corrected visual acuity*, BCVA).

Pacienti, kuri pabeidza dalību pētījumos UV I un UV II, bija tiesīgi iesaistīties nekontrolētā ilgtermiņa pētījuma pagarinājumā, kura sākotnējais plānotais ilgums bija 78 nedēļas. Pacientiem tika atļauts turpināt lietot pētījuma zāles arī pēc 78. nedēļas, līdz viņiem bija pieejams adalimumabs.

Klīniska atbildes reakcija

Abu pētījumu rezultāti ir pierādījuši, ka, salīdzinājumā ar placebo saņēmušajiem pacientiem, ar adalimumabu ārstētajiem pacientiem statistiski nozīmīgi samazinās ārstēšanas neveiksmes risks (skatīt 19. tabulu). Abos pētījumos konstatēja agrīnu un stabilu adalimumaba ietekmi attiecībā uz terapijas neveiksmi, salīdzinot ar placebo (skatīt 1. attēlu).

19. tabula. Laiks līdz terapijas neveiksmei pētījumos UV I un UV II

Analīze Terapija	N	Neveiksme N (%)	Mediānais laiks līdz neveiksmei (mēneši)	RA^a	TI 95% RA^a	P vērtība^b
Laiks līdz terapijas neveiksmei 6. nedēļā vai pēc tam pētījumā UV I						
Primārā analīze (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumabs	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
Laiks līdz terapijas neveiksmei 2. nedēļā vai pēc tam pētījumā UV II						
Primārā analīze (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumabs	115	45 (39,1)	NN ^c	0,57	0,39; 0,84	0,004

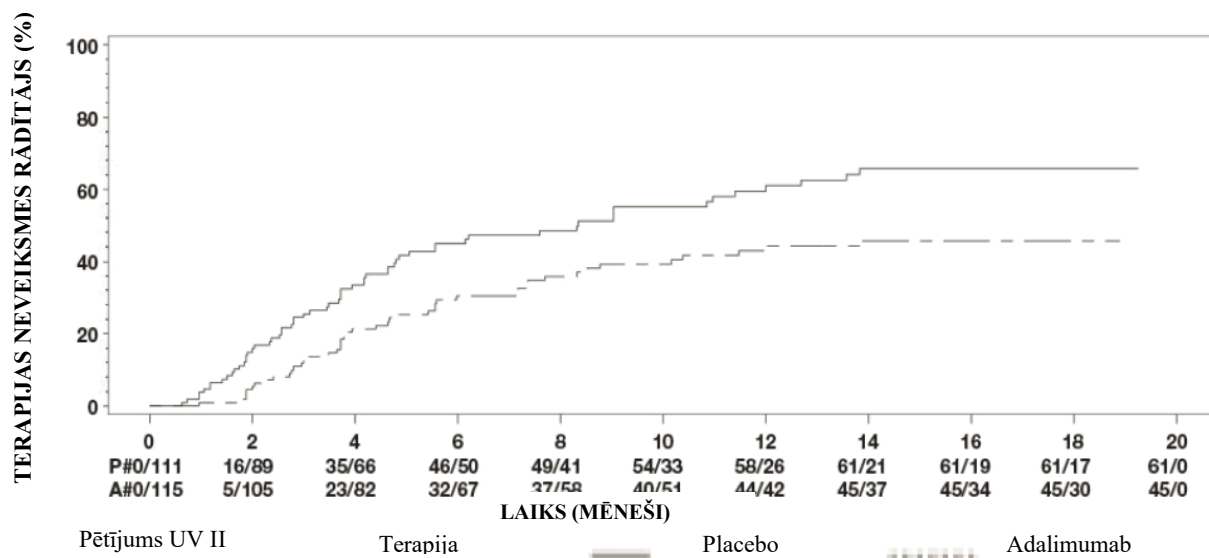
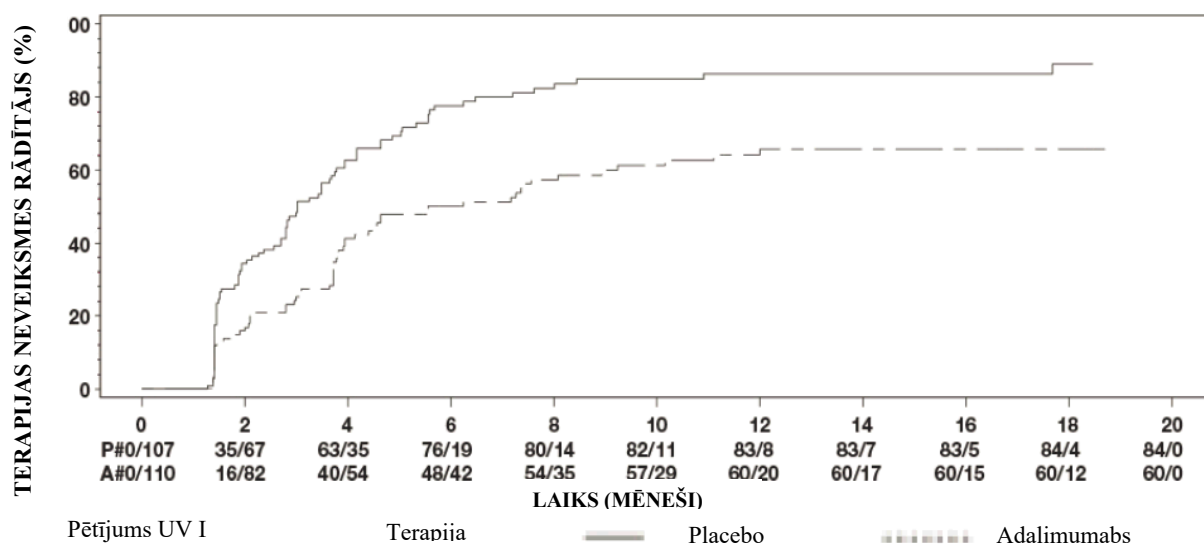
Piezīme. Laiks līdz terapijas neveiksmei 6. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV I), vai 2. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV II), tika uzskaitīts kā notikums. Izslēgšana no pētījuma citu iemeslu dēļ nekā terapijas neveiksme tika cenzēta izslēgšanas laikā.

^a adalimumaba vs placebo RA no proporcionālas riska regresijas, kur ārstēšana ir faktors.

^b divpusēja p vērtība no *log rank* testa.

^c NN = nav nosakāms. Notikumu konstatēja mazāk nekā pusei riskam pakļauto personu.

1. attēls. Kaplāna-Meijera līkne, kas apkopo laiku līdz terapijas neveiksmei 6. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV I), vai 2. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV II)



Piezīme. P# = placebo (notikumu skaits/riskam pakļauto personu skaits); A# = adalimumabs (notikumu skaits/riskam pakļauto personu skaits).

Pētījumā UV I statistiski nozīmīgu atšķirību par labu adalimumabam, salīdzinot ar placebo, novēroja katrai terapijas neveiksmes sastāvdaļai. Pētījumā UV II statistiski nozīmīgu atšķirību novēroja vienīgi redzes asumam, citi sastāvdaļu rādītāji skaitliski bija labāki adalimumaba grupā.

No 424 personām, kas tika iekļautas pētījumu UV I un UV II nekontrolētos ilgstošajos pagarinājumos, 60 personas tika atzītas par nepiemērotām (piemēram, neatbilstības dēļ vai diabētiskās retinopātijas sekundāro komplikāciju dēļ, kataraktas operācijas vai vitrektomijas dēļ) un izslēgtas no efektivitātes primārās analīzes. No 364 atlikušajiem pacientiem 269 vērtējamie pacienti (74%) sasniedza

78 nedēļas ilgu nemaskētu ārstēšanu ar adalimumabu. Saskaņā ar novēroto datu principu 216 pacientiem (80,3%) bija iestājusies remisija (nebija aktīvu iekaisīgu bojājumu, AC šūnu pakāpe $\leq 0,5+$, VH pakāpe $\leq 0,5+$), vienlaicīgi lietojot $\leq 7,5$ mg lielas steroīdu dienas devas, un 178 pacientiem (66,2%) bija iestājusies remisija bez steroīdu lietošanas. 78. nedēļā 88,6% acu labākais koriģētais redzes asums (BCVA) bija vai nu uzlabojies vai palicis nemainīgs (pēc pasliktināšanās par < 5 zīmēm). Dati pēc 78. nedēļas parasti atbilda šiem rezultātiem, taču iekļauto pacientu skaits pēc šī laika samazinājās. Kopumā no pacientiem, kas pārtrauca dalību pētījumā, 18% pacientu tas notika nevēlamo blakusparādību dēļ, un 8% pacientu – nepietiekamas adalimumaba izraisītas atbildes reakcijas dēļ.

Dzīves kvalitāte

Abos pētījumos pacientu ziņotie iznākumi attiecībā uz ar redzi saistītām funkcijām tika mērīti, izmantojot NEI VFQ-25. Vairumā apakšgrupu adalimumabam bija skaitliski labāki rezultāti, taču statistiski nozīmīgas atšķirības novēroja vispārējās redzes, sāpju acīs, redzes tuvumā, psihiskās veselības un kopējā punktu skaita apakšgrupās pētījumā UV I un vispārējās redzes un psihiskās veselības apakšgrupās pētījumā UV II. Ar redzi saistīta ietekme adalimumaba grupā nebija skaitliski pārāka krāsu redzes apakšgrupā pētījumā UV I un krāsu redzes, perifēriskās redzes un redzes tuvumā apakšgrupās pētījumā UV II.

Imūngenitāte

Ārstēšanas laikā ar adalimumabu var veidoties antivielas pret adalimumabu. Antivielu veidošanās pret adalimumabu ir saistīta ar palielinātu adalimumaba klīrensu un samazinātu efektivitāti. Nav acīmredzamas sakarības starp antivielu klātbūtni pret adalimumabu un blakusparādību rašanos.

Pediatriskā populācija

Juvenils idiopātisks artrīts (JIA)

Poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts (pJIA)

Adalimumaba drošums un efektivitāte tika vērtēta divos pētījumos (pJIA I un II) bērniem ar aktīvu poliartikulāru vai poliartikulāru juvenila idiopātiska artrīta gaitu, kuriem bija dažādi JIA sākšanās veidi (visbiežāk negatīvs vai pozitīvs reimatoīdā faktora poliartrīts un paplašinātais oligoartrīts).

pJIA I

Adalimumaba lietošanas drošums un efektivitāte tika vērtēta daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, paralēlu grupu pētījumā 171 bērnam (4–17 gadu vecumā) ar poliartikulāru JIA. Atklātajā ievadfāzē (*open-label lead in phase*, OL LI) pacienti tika stratificēti divās grupās – ar MTX (metotreksātu) ārstēto pacientu grupā un tādu pacientu grupā, kuri nebija ārstēti ar MTX. Pacienti, kuri nebija ārstēti ar MTX, vai nu nebija saņēmuši MTX vispār, vai tā lietošana bija pārtraukta vismaz divas nedēļas pirms pētījuma zāļu lietošanas. Pacienti turpināja lietot stabilas nesteroido pretiekaisuma līdzekļu (NPL) un/vai prednizona devas ($\leq 0,2$ mg/kg/dienā vai maksimāli 10 mg/dienā). OL LI fāzē visi pacienti saņēma 24 mg/m² līdz maksimāli 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu 16 nedēļas. Pacientu sadalījums pēc vecuma un minimālās, vidējās un maksimālās devas, kas saņemta OL LI fāzē, parādīts 20. tabulā.

20. tabula. Pacientu sadalījums pēc vecuma un OL LI fāzē saņemtās adalimumaba devas

Vecuma grupa	Pacientu skaits sākumā n (%)	Minimālā, vidējā un maksimālā deva
4 līdz 7 gadi	31 (18,1)	10, 20 un 25 mg
8 līdz 12 gadi	71 (41,5)	20, 25 un 40 mg
13 līdz 17 gadi	69 (40,4)	25, 40 un 40 mg

Pacienti, kuriem 16. nedēļā konstatēja Pediatriško ACR 30 atbildes reakciju, bija piemēroti nejaušinātai iedalīšanai dubultmaskētajā (DB – *double blind*) fāzē, un saņēma vai nu adalimumabu 24 mg/m² līdz pat 40 mg, vai placebo katru otro nedēļu vēl 32 nedēļas vai līdz slimības uzliesmojumam. Slimības uzliesmojuma kritēriji tika definēti kā pasliktināšanās par $\geq 30\%$, salīdzinot ar sākumstāvokli ≥ 3 no 6 Pediatriiskā ACR pamatkritērijiem, ≥ 2 aktīvas locītavas un uzlabošanās par $> 30\%$ ne vairāk kā 1 no 6 kritērijiem. Pēc 32 nedēļām vai slimības uzliesmojuma brīdī pacienti bija piemēroti iekļaušanai atklātajā pagarinājuma fāzē.

21. tabula. Ped ACR 30 atbildes reakcijas JIA pētījumā

Grupa	MTX		Bez MTX	
Fāze				
OL LI 16 nedēļas				
Ped ACR 30 atbildes reakcija (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Efektivitātes rezultāti				
Dubultmaskēta, 32 nedēļas	Adalimumabs/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumabs (N = 30)	Placebo (N = 28)
Slimības uzliesmojumi 32 nedēļu perioda beigās ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^c
Laika mediāna līdz slimības uzliesmojumam	> 32 nedēļas	20 nedēļas	> 32 nedēļas	14 nedēļas

^a Pediatriiskās (Ped) ACR 30/50/70 atbildes reakcijas 48. nedēļā ievērojami pārsniedz atbildes reakcijas ar placebo ārstētiem pacientiem.

^b p = 0,015

^c p = 0,031

No tiem, kuriem bija atbildes reakcija 16. nedēļā (n = 144), Pediatriiskā ACR 30/50/70/90 atbildes reakcijas saglabājās līdz sešiem gadiem OLE (*Open Label Extension*) fāzē pacientiem, kuri saņēma adalimumabu visā pētījuma laikā. 6 gadus vai ilgāk ārstēja kopumā 19 pacientus, no kuriem 11 bija sākotnējā vecuma grupā 4 līdz 12 gadi, bet 8 – sākotnējā vecuma grupā 13 līdz 17 gadi.

Vispārējās atbildes reakcijas bija kopumā labākas, un mazākam pacientu skaitam izveidojās antivielas, ārstējot ar adalimumaba un MTX kombināciju, salīdzinot tikai ar adalimumaba terapiju. Ņemot vērā šos rezultātus, adalimumabu ieteicams lietot kombinācijā ar MTX, bet pacientiem, kuriem MTX lietošana nav piemērota, – monoterapijā (skatīt 4.2 apakšpunktu).

pJIA II

Adalimumaba drošums un efektivitāte tika vērtēta atklātā, daudzcentru pētījumā ar 32 bērniem (vecumā no 2 līdz < 4 gadiem, vai 4 gadus veciem un vecākiem, bet ar ķermeņa masu < 15 kg), kuriem bija vidēji smags vai smags aktīvs poliartikulārs JIA. Pacienti saņēma 24 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma (ĶVL) līdz maksimāli 20 mg adalimumaba katru otro nedēļu, kā vienu devu subkutānas injekcijas veidā vismaz 24 nedēļas. Pētījuma laikā vairums pacientu vienlaikus lietoja MTX, mazāk lietojot kortikosteroīdus vai NPL.

Izmantojot novēroto datu pieeju, 12. un 24. nedēļās Pediatriiskā ACR 30 atbildes reakcija bija attiecīgi 93,5% un 90,0%. Proporcionālais pacientu skaits, kam 12. un 24. nedēļās Pediatriiskā ACR 50/70/90 bija attiecīgi 90,3%/61,3%/38,7% un 83,3%/73,3%/36,7%. No tiem, kuriem bija atbildes reakcija (Pediatriiskā ACR 30) 24. nedēļā (n=27 no 30 pacientiem), Pediatriiskā ACR 30 atbildes reakcija saglabājās līdz 60 nedēļām OLE fāzē pacientiem, kuri saņēma adalimumabu visā pētījuma laikā. 60 nedēļas vai ilgāk ārstēja kopumā 20 pacientus.

Ar entezītu saistīts artrīts

Adalimumaba lietošanas drošumu un efektivitāti vērtēja daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā pētījumā 46 pediatriem pacientiem (6 – 17 gadus veciem) ar vidēji smagu ar entezītu saistītu artrītu. Pacienti tika nejaušināti iedalīti, lai saņemtu vai nu 24 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma (BSA) adalimumabs maksimāli līdz 40 mg, vai placebo katru otro nedēļu 12 nedēļas. Pēc dubultmaskētā perioda bija atklātas lietošanas (OL) periods, kura laikā pacienti saņēma 24 mg/m² BSA adalimumabs maksimāli līdz 40 mg katru otro nedēļu subkutāni vēl 192 nedēļas. Primārais mērķa kritērijs bija procentuālā aktīvā artrīta skarto locītavu skaita (pietūkums ne deformācijas dēļ vai locītavas ar zaudētām kustībām plus sāpes un/vai jutīgums) izmaiņas starp sākumstāvokli un 12. nedēļu, ko sasniedza ar vidējo procentuālo samazinājumu -62,6% (mediānā procentuālā pārmaiņa -88,9%) pacientiem adalimumaba grupā, salīdzinot ar -11,6% (mediānā procentuālā pārmaiņa -50,0%) pacientiem placebo grupā. 26 no 31 (84%) pacienta adalimumaba grupā, kas turpināja pētījumu, aktīvā artrīta skarto locītavu skaita samazinājums saglabājas OL periodā līdz 156. nedēļai. Lai gan statistiski nenozīmīgi, vairumam pacientu konstatēja sekundāro mērķa kritēriju, kā piemēram, entezīta vietu skaita, jutīgu locītavu skaita (TJC), pietūkušu locītavu skaita (SJC), pediatrikās ACR 50 atbildes reakcijas un pediatrikās ACR 70 atbildes reakcijas klīnisku uzlabošanu.

Perēklainā psoriāze bērniem

Adalimumaba efektivitāte tika vērtēta randomizētā, dubultmaskētā, kontrolētā pētījumā ar 114 pediatriem pacientiem no 4 gadu vecuma ar smagu hronisku perēklainu psoriāzi (kā noteikts Ārstu vispārējā novērtējumā (ĀVN), ≥ 4 vai $> 20\%$ BSA iesaiste vai $> 10\%$ BSA iesaiste ar ļoti lieliem bojājumiem vai Psoriāzes laukuma un smaguma pakāpes indekss (PASI) ≥ 20 vai ≥ 10 ar attiecīgu klīnisku sejas, ģenitālo vai plauktu/pēdu iesaisti), kas netika atbilstoši kontrolēti ar sistēmisko terapiju un helioterapiju vai fototerapiju.

Pacienti saņēma adalimumabu 0,8 mg/kg katru otro nedēļu (līdz 40 mg), 0,4 mg/kg katru otro nedēļu (līdz 20 mg) vai metotreksātu 0,1 – 0,4 mg/kg katru nedēļu (līdz 25 mg). 16. nedēļā vairāk pacientiem, kas bija nejaušināti iedalīti adalimumaba 0,8 mg/kg lietošanai, bija pozitīva efektivitātes atbildes reakcija (piemēram, PASI 75), nekā tiem, kas tika nejaušināti iedalīti 0,4 mg/kg lietošanai reizi divas nedēļās vai MTX lietošanai.

22. tabula. Perēklainās psoriāzes bērniem efektivitātes rezultāti 16. nedēļā

	MTX^a N = 37	Adalimumabs 0,8 mg/kg katru 2. ned. N = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
ĀVN: tīrais/minimālais	15 (40,5%)	23 (60,5%)

^a MTX = metotreksāts.

^b P = 0,027, adalimumabs 0,8 mg/kg, salīdzinot ar MTX.

^c P = 0,083, adalimumabs 0,8 mg/kg, salīdzinot ar MTX.

Pacientiem, kas sasniedza PASI 75 un ĀVN skaidrās vai minimālās atbildes reakcijas, tika pārtraukta ārstēšana līdz 36 nedēļām un tika novērots slimības kontroles trūkums (t.i., ĀVN pasliktināšanās vismaz par 2 vienībām). Šādiem pacientiem tika dots adalimumabs 0,8 mg/kg katru otro nedēļu vēl 16 nedēļas un novērotie atbildes reakciju rādītāji bija vienādi ar iepriekšējo dubultaklo periodu: PASI 75 atbildes reakcija 78,9% gadījumu (15 no 19 subjektiem) un ĀVN skaidrā vai minimālā atbildes reakcija 52,6% gadījumu (10 no 19 subjektiem).

Pētījuma atklātajā daļā PASI 75 un ĀVN skaidrās vai minimālās atbildes reakcijas tika saglabātas vēl papildu 52 nedēļas bez jauniem drošuma atklājumiem.

Hidradenitis suppurativa pusaudžiem

Adalimumaba klīniskie pētījumi pusaudžu vecuma pacientiem ar HS nav veikti. Adalimumaba efektivitāte, lietojot pusaudžu vecuma HS pacientu ārstēšanai, ir prognozēta pamatojoties uz pierādīto efektivitāti un kopējās iedarbības un atbildes reakcijas savstarpējo saistību pieaugušiem HS pacientiem, kā arī varbūtību, ka slimības gaita, patofizioloģija un zāļu iedarbība pamatā ir līdzīga kā pieaugušajiem, kas pakļauti tādai pašai zāļu darbības intensitātei. Ieteicamās adalimumaba devas lietošanas drošums pusaudžu vecuma HS populācijā pamatojas uz adalimumaba lietošanas drošuma raksturojumu visu indikāciju gadījumā gan pieaugušajiem, gan pediatriiskajiem pacientiem, lietojot devas tikpat bieži vai biežāk (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Krona slimība bērniem

Adalimumabs tika vērtēts daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā klīniskā pētījumā, kas bija plānots, lai vērtētu indukcijas un balstterapijas efektivitāti un drošumu, lietojot devas atkarībā no ķermeņa masas (< 40 kg vai ≥ 40 kg) 192 pediatriiskiem pacientiem 6–17 (ieskaitot) gadu vecumā ar vidēji smagu vai smagu Krona slimību (KS), definētu kā Pediatriiskā Krona slimības aktivitātes indeksa (PKSAI) punktu skaits > 30. Pētāmajām personām bija jābūt neveiksmīgai KS konvencionālajai terapijai (arī ar kortikosteroīdu un/vai imūnmodulatoru). Pētāmajām personām varēja arī iepriekš būt izzdusi atbildes reakcija uz infliksimabu vai tā nepanesamība.

Visas pētāmās personas saņēma atklātu indukcijas terapiju devā, kas bija atkarīga no ķermeņa masas pētījuma sākumā: 160 mg 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā pētāmajām personām ar ķermeņa masu ≥ 40 kg un attiecīgi 80 mg un 40 mg pētāmajām personām ar ķermeņa masu < 40 kg.

Ceturtajā nedēļā pētāmās personas tika randomizētas attiecībā 1 : 1 atkarībā no ķermeņa masas saņemt vai nu mazas devas, vai standarta devas balstterapijas shēmu, kā parādīts 23. tabulā.

23. tabula. Balstterapijas shēma

Pacienta ķermeņa masa	Maza deva	Standarta deva
< 40 kg	10 mg reizi 2 ned.	20 mg reizi 2 ned.
≥ 40 kg	20 mg reizi 2 ned.	40 mg reizi 2 ned.

Efektivitātes rezultāti

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija klīniska remisija 26. nedēļā, kas definēta kā PKSAI punktu skaits ≤ 10.

Klīniskas remisijas un klīniskas atbildes reakcijas (definētas kā PKSAI punktu skaita samazinājums par vismaz 15 punktiem, salīdzinot ar sākumstāvokli) biežums parādīts 24. tabulā. Kortikosteroīdu vai imūnmodulatoru lietošanas pārtraukšanas biežums parādīts 25. tabulā.

24. tabula. Pediatriiskais KS pētījums – PKSAI klīniskā remisija un atbildes reakcija

	Standarta deva 40/20 mg reizi 2 ned. N = 93	Maza deva 20/10 mg reizi 2 ned. N = 95	P vērtība*
26. nedēļa			
Klīniska remisija	38,7%	28,4%	0,075
Klīniska atbildes reakcija	59,1%	48,4%	0,073

	Standarta deva 40/20 mg reizi 2 ned. N = 93	Maza deva 20/10 mg reizi 2 ned. N = 95	P vērtība*
52. nedēļa			
Klīniska remisija	33,3%	23,2%	0,100
Klīniska atbildes reakcija	41,9%	28,4%	0,038

* salīdzināta p vērtība standarta devai pret mazu devu

25. tabula. Pediatriskais KS pētījums – Kortikosteroīdu vai imūnmodulatoru lietošanas pārtraukšana un fistulas remisija

	Standarta deva 40/20 mg reizi 2 ned.	Maza deva 20/10 mg reizi 2 ned.	P vērtība¹
Pārtraukta kortikosteroīdu lietošana	N = 33	N = 38	
26. nedēļa	84,8%	65,8%	0,066
52. nedēļa	69,7%	60,5%	0,420
Pārtraukta imūnmodulatoru lietošana²	N = 60	N = 57	
52. nedēļa	30,0%	29,8%	0,983
Fistulas remisija³	N = 15	N = 21	
26. nedēļa	46,7%	38,1%	0,608
52. nedēļa	40,0%	23,8%	0,303

¹ Salīdzināta p vērtība standarta devai pret mazu devu.

² Ārstēšanu ar imūnsupresantu varēja pārtraukt 26. nedēļā vai vēlāk pēc pētnieka ieskatiem, ja pētāmā persona bija sasniegusi klīniskās atbildes reakcijas kritēriju.

³ Definēta kā visu fistulu slēgšanās, kas bija sulojušas sākumā, vismaz divās secīgās vizītēs vēlāk.

Abās ārstēšanas grupās līdz 26. un 52. nedēļai novēroja statistiski nozīmīgu ķermeņa masas indeksa un augšanas ātruma palielinājumu (uzlabošanos), salīdzinot ar sākumstāvokli.

Abās ārstēšanas grupās novēroja arī statistiski un klīniski nozīmīgu dzīves kvalitātes raksturlielumu (arī IMPACT III) uzlabošanos, salīdzinot ar sākumstāvokli.

Viens simts pacientu (n = 100), kuri bija piedalījušies pētījumā par Krona slimības ārstēšanu bērniem, turpināja piedalīties ilgstošā nemaskētā pētījuma pagarinājumā. Pēc piecus gadus ilgas adalimumaba terapijas 74% pacientu jeb 37 no 50 pētījumā palikušajiem pacientiem turpinājās klīniska remisija, un 92% pacientu jeb 46 no 50 pacientiem, vērtējot pēc Bērnu Krona slimības aktivitātes indeksa (BKSAI), turpinājās klīniska atbildes reakcija.

Čūlainais kolīts bērniem

Adalimumaba drošums un efektivitāte tika vērtēti daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā pētījumā 93 pediatriskiem pacientiem, kuri bija vecumā no 5 līdz 17 gadiem, kuriem bija vidēji smags vai smags čūlais kolīts (Meijo indekss no 6 līdz 12; endoskopijas apakšrezultāts no 2 līdz 3 punktiem) un kuriem nebija pietiekamas atbildes reakcijas uz konvencionālo terapiju vai kuriem bija šādas terapijas nepanesība. Aptuveni 16% pētījumā iekļauto pacientu pirms tam bija neveiksmīga anti-TNF terapija. Pacientiem, kuri iekļaušanas brīdī saņēma kortikosteroīdus, bija atļauts pēc 4. nedēļas pakāpeniski samazināt kortikosteroīdu devu.

Pētījuma indukcijas periodā 77 pacientus randomizēja grupās attiecībā 3:2, lai viņus dubultmaskēti ārstētu ar adalimumabu, lietojot vai nu 2,4 mg/kg indukcijas devu (maksimālā deva 160 mg) 0. un 1. nedēļā un 1,2 mg/kg (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā, vai arī 2,4 mg/kg indukcijas devu (maksimālā deva 160 mg) 0. nedēļā, placebo 1. nedēļā un 1,2 mg/kg (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā. Abas grupas saņēma 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) 4. un 6. nedēļā. Pēc pētījuma plānojuma grozīšanas atlikušie indukcijas periodā iekļautie 16 pacienti saņēma nemaskētu ārstēšanu ar adalimumabu, lietojot 2,4 mg/kg indukcijas devu (maksimālā deva 160 mg) 0. un 1. nedēļā un

1,2 mg/kg (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā.

8. nedēļā 62 pacientus, kam bija klīniskā atbildes reakcija pēc daļēja Meijo indeksa (DMI; definēta kā DMI samazinājums par ≥ 2 punktiem un $\geq 30\%$ salīdzinājumā ar sākumstāvokli), randomizēja vienādās grupās, lai tie saņemtu dubultmaskētu balstterapiju ar adalimumabu, lietojot 0,6 mg/kg devu (maksimālā deva 40 mg) katru nedēļu (kn) vai 0,6 mg/kg balstdevu (maksimālā deva 40 mg) katru otro nedēļu (kon). Pirms pētījuma plānojuma grozīšanas vēl 12 pacientus, kam bija klīniskā atbildes reakcija pēc DMI, randomizēja placebo saņēmēju grupā, taču neiekļāva apstiprinošajā efektivitātes analīzē.

Slimības uzliesmojums tika definēts kā DMI palielinājums par vismaz 3 punktiem (pacientiem, kam 8. nedēļā DMI bija no 0 līdz 2), par vismaz 2 punktiem (pacientiem, kam 8. nedēļā DMI bija no 3 līdz 4) vai par vismaz 1 punktu (pacientiem, kam 8. nedēļā DMI bija no 5 līdz 6).

Pacientus, kas atbilda slimības uzliesmojuma kritērijiem 12. nedēļā vai pēc tās, randomizēja atkārtotas 2,4 mg/kg indukcijas devas saņemšanai (maksimālā deva 160 mg) vai 0,6 mg/kg devas saņemšanai (maksimālā deva 40 mg), pēc kuras tie turpināja saņemt balstdevu atbilstoši sev nozīmētajai balstterapijas shēmai.

Efektivitātes rezultāti

Pētījuma primārie mērķa kritēriji bija klīniskā remisija pēc DMI (definēta kā $DMI \leq 2$ un neviens individuālais apakšrezultāts, kas būtu > 1) 8. nedēļā un klīniskā remisija pēc pilnā Meijo indeksa (PMI) (definēta kā Meijo indekss ≤ 2 un neviens individuālais apakšrezultāts, kas būtu > 1) 52. nedēļā pacientiem, kam 8. nedēļā bija klīniskā atbildes reakcija pēc DMI.

8. nedēļas klīniskās remisijas rādītāji pēc DMI pacientiem katrā no adalimumaba dubultmaskētās indukcijas grupām ir parādīti 26. tabulā.

26. tabula. Klīniskā remisija pēc DMI 8. nedēļā

	Adalimumabs^a Maksimāli 160 mg 0. nedēļā/placebo 1. nedēļā N = 30	Adalimumabs^{b,c} Maksimāli 160 mg 0. nedēļā un 1. nedēļā N = 47
Klīniskā remisija	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)

^a Adalimumabs 2,4 mg/kg (maksimālā deva 160 mg) 0. nedēļā, placebo 1. nedēļā un 1,2 mg/kg (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā

^b Adalimumabs 2,4 mg/kg (maksimālā deva 160 mg) 0. un 1. nedēļā un 1,2 mg/kg (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā

^c Neietverot nemaskētu adalimumabu 2,4 mg/kg (maksimālā deva 160 mg) indukcijas devu 0. un 1. nedēļā un 1,2 mg/kg devu (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā

1. piezīme. Abas indukcijas grupas saņēma 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) 4. un 6. nedēļā

2. piezīme. Pacienti, kam 8. nedēļā nebija rādītāju, tika uzskatīti par mērķa kritēriju nesasnējušiem.

Pacientiem, kuri saņēma dubultmaskētu adalimumabu 40 mg kā maksimālo balstdevu katru otro nedēļu (0,6 mg/kg) un 40 mg kā maksimālo balstdevu katru nedēļu (0,6 mg/kg) (27. tabula), 52. nedēļā tika vērtēta: klīniskā remisija pēc PMI – pacientiem ar atbildes reakciju 8. nedēļā, klīniskā atbilde (definēta kā Meijo indeksa samazinājums par ≥ 3 punktiem un $\geq 30\%$ salīdzinājumā ar sākumstāvokli) – pacientiem ar atbildes reakciju 8. nedēļā, gļotādas sadzišana (definēta kā Meijo endoskopijas apakšrezultāts ≤ 1) – pacientiem ar atbildes reakciju 8. nedēļā, klīniskā remisija pēc PMI pacientiem ar remisiju 8. nedēļā, kā arī pacientiem ar atbildes reakciju 8. nedēļā tika vērtēts to pacientu procentuālais īpatsvars ar remisiju pēc PMI, nelietojot kortikosteroīdus.

27. tabula. Efektivitātes rezultāti 52. nedēļā

	Adalimumabs^a Maksimāli 40 mg katru otro nedēļu N = 31	Adalimumabs^b Maksimāli 40 mg katru nedēļu N = 31
Klīniskā remisija pacientiem ar atbildes reakciju pēc DMI 8. nedēļā	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Klīniskā atbildes reakcija pacientiem ar atbildes reakciju pēc DMI 8. nedēļā	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Ģlotādas sadzīšana pacientiem ar atbildes reakciju pēc DMI 8. nedēļā	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Klīniskā remisija pacientiem ar remisiju pēc DMI 8. nedēļā	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Remisija, nelietojot kortikosteroīdus, pacientiem ar atbildes reakciju pēc DMI 8. nedēļā ^c	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)

^a Adalimumabs 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) katru otro nedēļu

^b Adalimumabs 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) katru nedēļu

^c Pacientiem, kuri pētījuma sākumā vienlaikus lietoja kortikosteroīdus

Piezīme. Pacienti, kuriem 52. nedēļā nebija rādītāju vai kurus randomizēja, lai viņi saņemtu atkārtotu indukcijas devu vai balstterapiju, tika uzskatīti par 52. nedēļas mērķa kritērijus nesasnējušiem.

Papildu izpētes efektivitātes mērķa kritēriji ietvēra klīnisko atbildes reakciju pēc čūlainā kolīta aktivitātes indeksa bērniem (ČKAIB) (definēta kā ČKAIB samazinājums par ≥ 20 punktiem salīdzinājumā ar sākumstāvokli) un klīnisko remisiju pēc ČKAIB (definēta kā ČKAIB < 10) 8. un 52. nedēļā (28. tabula).

28. tabula. Izpētes mērķa kritēriju rezultāti pēc ČKAIB

	8. nedēļa	
	Adalimumabs^a Maksimāli 160 mg 0. nedēļā/placebo 1. nedēļā N = 30	Adalimumabs^{b, c} Maksimāli 160 mg 0. nedēļā un 1. nedēļā N = 47
Klīniskā remisija pēc ČKAIB	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Klīniskā atbildes reakcija pēc ČKAIB	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	52. nedēļa	
	Adalimumabs^d Maksimāli 40 mg kon N = 31	Adalimumabs^e Maksimāli 40 mg kn N = 31
Klīniskā remisija pēc ČKAIB pacientiem ar atbildes reakciju pēc DMI 8. nedēļā	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Klīniskā atbildes reakcija pēc ČKAIB pacientiem ar atbildes reakciju pēc DMI 8. nedēļā	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)

- ^a Adalimumabs 2,4 mg/kg (maksimālā deva 160 mg) 0. nedēļā, placebo 1. nedēļā un 1,2 mg/kg (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā
 - ^b Adalimumabs 2,4 mg/kg (maksimālā deva 160 mg) 0. un 1. nedēļā un 1,2 mg/kg (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā
 - ^c Neietverot nemaskētu adalimumabu 2,4 mg/kg (maksimālā deva 160 mg) indukcijas devu 0. un 1. nedēļā un 1,2 mg/kg devu (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā
 - ^d Adalimumabs 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) katru otro nedēļu
 - ^e Adalimumabs 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) katru nedēļu
1. piezīme. Abas indukcijas grupas saņēma 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) 4. un 6. nedēļā
 2. piezīme. Pacienti, kam 8. nedēļā nebija rādītāju, tika uzskatīti par mērķa kritērijus nesasnējušiem
 3. piezīme. Pacienti, kuriem 52. nedēļā nebija rādītāju vai kurus randomizēja, lai viņi saņemtu atkārtotu indukcijas devu vai balstterapiju, tika uzskatīti par 52. nedēļas mērķa kritērijus nesasnējušiem

Divas sestdaļas (33%) ar adalimumabu ārstēto pacientu, kuri balstterapijas periodā saņēma atkārtotu indukcijas devu, 52. nedēļā sasniedza klīnisko atbildes reakciju pēc PMI.

Dzīves kvalitāte

Ar adalimumabu ārstēto pacientu grupās novēroja klīniski nozīmīgu uzlabošanos salīdzinājumā ar sākumstāvokli; to noteica pēc IMPACT III un aprūpētajam paredzētās Darba ražīguma un aktivitātes apgrūtinājuma (*Work Productivity and Activity Impairment – WPAI*) anketu rezultātiem.

Ar adalimumabu ārstēto pacientu grupās novēroja klīniski nozīmīgu augšanas ātruma palielinājumu (uzlabošanos) salīdzinājumā ar sākumstāvokli, un pacientiem, kas saņēma lielu balstdevu (0,6 mg/kg; maksimālā deva 40 mg) reizi nedēļā, novēroja klīniski nozīmīgu ķermeņa masas indeksa palielinājumu (uzlabošanos) salīdzinājumā ar sākumstāvokli.

Uveīts bērniem

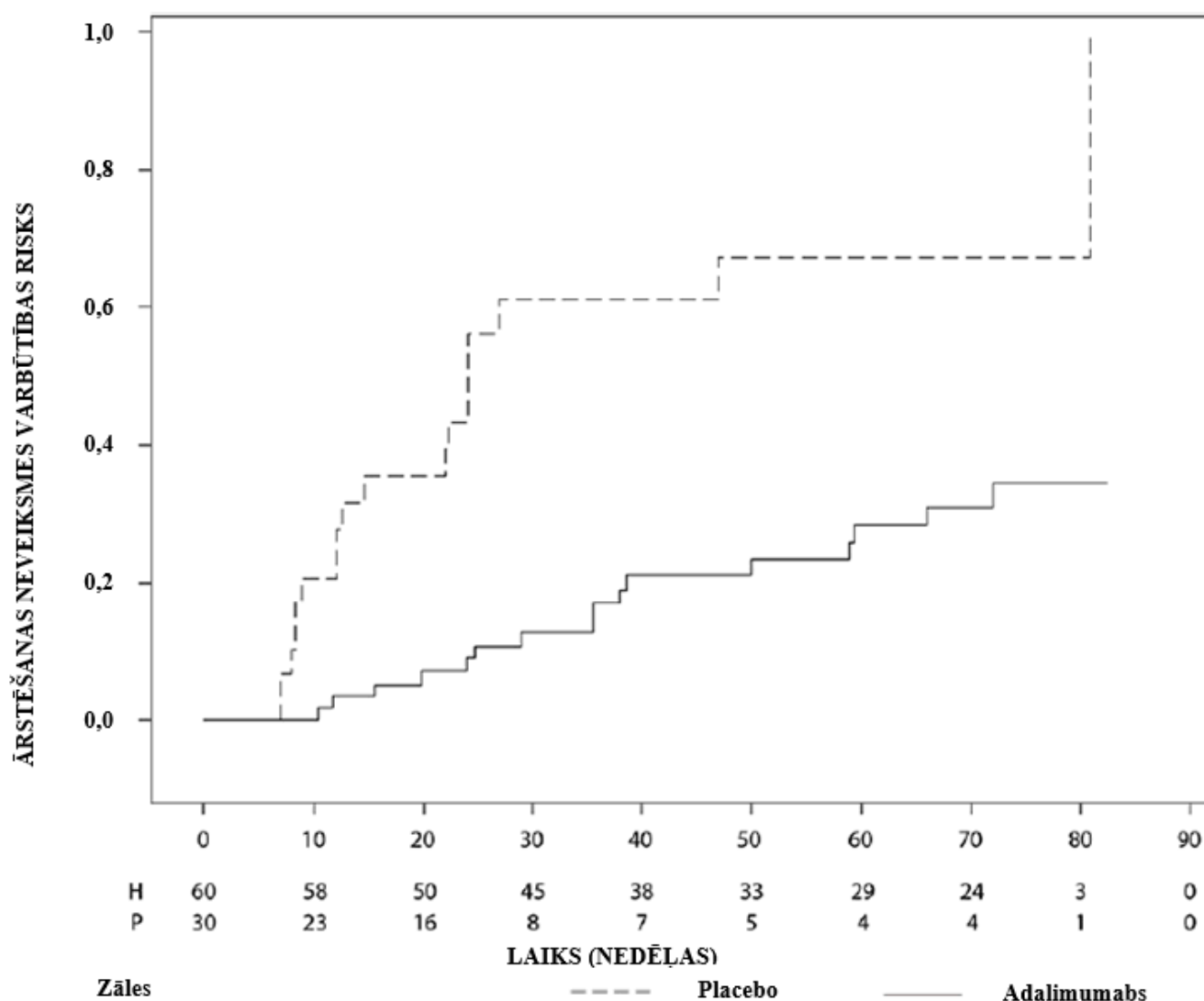
Adalimumaba drošums un efektivitāte ir vērtēta randomizētā, dubultmaskētā, kontrolētā pētījumā ar 90 pediatriem pacientiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem, kuriem bija aktīvs, neskatoties uz vismaz 12 nedēļu ilgu metotreksāta terapiju refraktārs, ar JIA saistīts neinfekciozs acs priekšējās kameras uveīts. Pacienti katru otro nedēļu kombinācijā ar sākotnējo metotreksāta devu saņēma placebo vai 20 mg adalimumaba devas (ja viņu ķermeņa masa bija < 30 kg) vai 40 mg adalimumaba devas (ja viņu ķermeņa masa bija ≥ 30 kg)

Primārais mērķa kritērijs bija “laiks līdz ārstēšanas neveiksmei”. Ārstēšanas neveiksmi raksturojošie faktori bija acu iekaisuma pastiprināšanās vai ilgstoša stāvokļa neuzlabošanās, stāvokļa daļēja uzlabošanās kopā ar noturīgu acu blakusslimību rašanos vai acu blakusslimību pastiprināšanos, pētījuma laikā neatļautu zāļu vienlaicīga lietošana un ilgstoša ārstēšanas pārtraukšana.

Klīniskā atbildes reakcija

Salīdzinājumā ar placebo adalimumabs nozīmīgi aizkavēja laiku līdz ārstēšanas neveiksmei (skatīt 2. attēlu, saskaņā ar *Log rank* testu p vērtība ir < 0,0001). Laika mediāna līdz ārstēšanas neveiksmei bija 24,1 nedēļa placebo saņemušajiem pacientiem, bet pacientiem, kas tika ārstēti ar adalimumabu, laika mediāna nebija aprēķināma, jo ārstēšanas neveiksme tika novērota mazāk nekā pusei šo pacientu. Salīdzinājumā ar placebo, adalimumabs būtiski (par 75%) samazināja ārstēšanas neveiksmes risku, un to pierāda riska attiecība (RA = 0,25 [95% TI: 0,12; 0,49]).

2. attēls. Kaplana-Meijera līkne, kas raksturo laiku līdz ārstēšanas neveiksmei pētījumā par uveītu bērniem



Piezīme. P – placebo (riskam pakļauto pacientu skaits); A – adalimumabs (riskam pakļauto pacientu skaits).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās un izkļiede

Pēc 24 mg/m² (maksimāli 40 mg) devas subkutānas ievadīšanas reizi divās nedēļās pacientiem ar poliartikulāru juvenīlu idiopātisko artrītu (JIA) vecumā no 4–17 gadiem vidējā zemākā adalimumaba līdzsvara koncentrācija serumā (vērtības izmērītas no 20. līdz 48. nedēļai) bija 5,6 ± 5,6 µg/ml (102% CV) adalimumaba terapijas gadījumā bez vienlaicīgas metotreksāta lietošanas un 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7% CV), vienlaicīgi lietojot metotreksātu.

Pacientiem ar poliartikulāro JIA, kas bija vecumā no 2 līdz < 4 gadiem vai vecumā no 4 gadiem ar ķermeņa masu < 15 kg, saņemot adalimumabu 24 mg/m² vidējā zemākā adalimumaba līdzsvara koncentrācija serumā bija 6,0 ± 6,1 µg/ml (101% CV) adalimumaba terapijas gadījumā bez vienlaicīgas metotreksāta lietošanas un 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2% CV), vienlaicīgi lietojot metotreksātu.

Pēc 24 mg/m² (maksimāli 40 mg) lietošanas subkutāni katru otro nedēļu ar entezītu saistīta artrīta pacientiem 6–17 gadu vecumā vidējā zemākā adalimumaba līdzsvara koncentrācija serumā (noteikta 24. nedēļā) bija 8,8 ± 6,6 µg/ml, lietojot adalimumabu bez vienlaicīga metotreksāta, un 11,8 ± 4,3 µg/ml, lietojot kopā ar metotreksātu.

Pediatriskiem pacientiem ar hronisku perēkļaino psoriāzi pēc 0,8 mg/kg lielu devu (maksimāli 40 mg) subkutānas ievadīšanas katru otro nedēļu, adalimumaba vidējā $\pm$ SN zemākā līdzsvara koncentrācija bija aptuveni $7,4 \pm 5,8$ $\mu\text{g/ml}$ (79% CV).

Adalimumaba iedarbība pusaudžiem ar HS tika prognozēta, izmantojot populācijas farmakokinētisko modelēšanu un simulāciju, pamatojoties uz krustenisko indikāciju farmakokinētikas datiem ar citiem pediatriskajiem pacientiem (bērniem, kuriem ir psoriāze, juvenīls idiopātisks artrīts, Krona slimība un ar entežītu saistīts artrīts). Pusaudžiem, kuriem ir HS, ieteicamā deva ir 40 mg reizi divās nedēļās. Ieteicamā devu lietošanas shēma pusaudžiem ar HS ir 40 mg reizi divās nedēļās, kas, kā paredzams, nodrošinās līdzīgu iedarbību kā pieaugušiem HS pacientiem, kas saņem pieaugušajiem ieteicamo devu – 40 mg reizi nedēļā.

Pediatriskajiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu KS atklāti lietotā adalimumaba indukcijas deva bija 160/80 mg vai 80/40 mg attiecīgi 0. un 2. nedēļā atkarībā no ķermeņa masas 40 kg atskaites punkta. Ceturtajā nedēļā pacienti tika randomizēti attiecībā 1 : 1, lai saņemtu vai nu standarta devu (40/20 mg reizi divās nedēļās), vai mazu devu (20/10 mg reizi divās nedēļās), balstterapijas grupās atkarībā no ķermeņa masas. Ceturtajā nedēļā sasniegtā vidējā ($\pm$ SN) adalimumaba zemākā koncentrācija serumā bija $15,7 \pm 6,6$ $\mu\text{g/ml}$ pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 40 kg (160/80 mg) un $10,6 \pm 6,1$ $\mu\text{g/ml}$ pacientiem ar ķermeņa masu < 40 kg (80/40 mg).

Pacientiem, kas turpināja randomizēti iedalīto terapiju, vidējā ($\pm$ SN) adalimumaba zemākā koncentrācija 52. nedēļā bija $9,5 \pm 5,6$ $\mu\text{g/ml}$ standarta devas grupā un $3,5 \pm 2,2$ $\mu\text{g/ml}$ mazās devas grupā. Saglabājās vidējā zemākā koncentrācija pacientiem, kas turpināja saņemt ārstēšanu ar adalimumabu reizi divās nedēļās 52 nedēļas. Pacientiem, kuriem deva tika palielināta no ievadīšanas reizi divās nedēļās līdz iknedēļas shēmai, vidējā ($\pm$ SN) adalimumaba minimālā koncentrācija 52. nedēļā bija $15,3 \pm 11,4$ $\mu\text{g/ml}$ (40/20 mg katru nedēļu) un $6,7 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$ (20/10 mg katru nedēļu).

Pēc 0,6 mg/kg devas, kas bija noteikta pēc ķermeņa masas (maksimālā deva 40 mg), subkutānas ievadīšanas katru otro nedēļu pediatriskiem pacientiem ar čūlaino kolītu vidējā minimālā adalimumaba līdzsvara koncentrācija serumā 52. nedēļā bija $5,01 \pm 3,28$ $\mu\text{g/ml}$. Pacientiem, kas saņēma 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) katru nedēļu, vidējā ($\pm$ SN) minimālā adalimumaba līdzsvara koncentrācija serumā 52. nedēļā bija $15,7 \pm 5,60$ $\mu\text{g/ml}$.

Adalimumaba iedarbība bērniem ar uveītu tika prognozēta, izmantojot populācijas farmakokinētisko modelēšanu un simulāciju, pamatojoties uz krustenisko indikāciju farmakokinētikas datiem ar citiem pediatriskajiem pacientiem (bērniem, kuriem ir psoriāze, juvenīls idiopātisks artrīts, Krona slimība un ar entežītu saistīts artrīts). Nav pieejami klīniski dati par piesātinošās devas izmantošanu bērniem, kas jaunāki par sešiem gadiem. Prognozētā iedarbības intensitāte liecina, ka tad, ja netiek lietots metotreksāts, piesātinošā deva var izraisīt sākotnējās sistēmiskās iedarbības intensitātes pastiprināšanos.

Iedarbības intensitātes un atbildes reakcijas sakarība pediatriskajā populācijā

Pamatojoties uz klīnisko pētījumu datiem pacientiem ar JIA (pJIA un ERA), sakarība starp iedarbības intensitāti un atbildes reakciju ir noteikta, vērtējot saistību starp aktīvās vielas koncentrāciju plazmā un pēc PedACR 50 vērtētu atbildes reakciju. Adalimumaba šķietamā koncentrācija plazmā, kura rada pusi maksimālās varbūtības, ka būs PedACR 50 atbildes reakcija (EC50), bija 3 $\mu\text{g/ml}$ (95% TI: 1–6 $\mu\text{g/ml}$).

Sakarība starp adalimumaba koncentrāciju un efektivitāti bērniem ar smagu hronisku perēkļaino psoriāzi ir noteikta attiecīgi saistībā ar PASI 75 un ĀVN izzudis vai minimāls. Pēc PASI 75 un ĀVN slimība izzudusi vai minimāli palielinājusies, palielinoties adalimumaba koncentrācijai, un saistībā ar abiem novērtējumiem šķietamā EC50 bija līdzīga – aptuveni 4,5 $\mu\text{g/ml}$ (95% TI attiecīgi 0,4–47,6 un 1,9–10,5).

Pieaugušie

Pēc subkutānas vienas 40 mg devas ievadīšanas adalimumaba uzsūkšanās un izkliede ir lēna, maksimālā koncentrācija serumā tiek sasniegta aptuveni 5 dienas pēc ievadīšanas. Vidējā absolūtā adalimumaba bioloģiskā pieejamība, kas noteikta trijos pētījumos pēc vienas 40 mg subkutānas devas ievadīšanas, bija 64%. Pēc vienas intravenozas devas, kas bija no 0,25 līdz 10 mg/kg, koncentrācija bija proporcionāla devai. Pēc 0,5 mg/kg (~40 mg) devas ievadīšanas klīrenss variēja no 11 līdz 15 ml/stundā, izkļiedes tilpums (V_{ss}) bija no 5 līdz 6 litriem un vidējais terminālās fāzes eliminācijas pusperiods bija aptuveni divas nedēļas. Adalimumaba koncentrācija sinoviālā šķidrums vairākiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu bija 3196% no koncentrācijas serumā.

Pēc subkutānas 40 mg adalimumaba ievadīšanas pieaugušiem reimatoīdā artrīta (RA) pacientiem katru otro nedēļu vidējā zemākā līdzsvara koncentrācija bija attiecīgi aptuveni 5 µg/ml (bez vienlaicīgas metotreksāta lietošanas) un 8–9 µg/ml (ar vienlaicīgu metotreksāta lietošanu). Pēc 20, 40 un 80 mg subkutānas ievadīšanas katru otro nedēļu un katru nedēļu adalimumaba zemākā koncentrācija līdzsvara stāvoklī serumā palielinājās aptuveni proporcionāli devai.

Pieaugušajiem pacientiem ar psoriāzi, saņemot adalimumabu 40 mg monoterapijā katru otro nedēļu, vidējā zemākā līdzsvara koncentrācija bija 5 µg/ml.

Pieaugušiem pacientiem ar *hidradenitis suppurativa*, 0. nedēļā ievadīta 160 mg adalimumaba deva, un pēc tam 2. nedēļā ievadīta 80 mg liela deva nodrošina, ka 2. un 4. nedēļā adalimumaba minimālā koncentrācija serumā ir aptuveni 7 līdz 8 µg/ml. Minimālā līdzsvara koncentrācija serumā no 12. nedēļas līdz 36. nedēļai bija aptuveni 8 līdz 10 µg/ml, saņemot ārstēšanu ar adalimumabu 40 mg reizi nedēļā.

Pacientiem ar Krona slimību, ievadot 80 mg adalimumaba piesātinošo devu 0. nedēļā un pēc tam 2. nedēļā 40 mg adalimumaba, zemākā adalimumaba koncentrācija serumā indukcijas periodā bija aptuveni 5,5 µg/ml. Ievadot 160 mg adalimumaba piesātinošo devu 0. nedēļā un pēc tam 2. nedēļā 80 mg adalimumaba, zemākā adalimumaba koncentrācija serumā indukcijas periodā bija aptuveni 12 µg/ml. Pacientiem ar Krona slimību, kuri katru otro nedēļu saņēma 40 mg adalimumaba balstdevu, novērotais minimālais aktīvās vielas līmenis līdzsvara stāvoklī bija aptuveni 7 µg/ml.

Pieaugušiem pacientiem ar uveītu 0. nedēļā ievadīta 80 mg adalimumaba piesātinošā deva un pēc tam, sākot no 1. nedēļas, katru otro nedēļu ievadītas 40 mg adalimumaba devas nodrošināja, ka līdzsvara stāvoklī koncentrācija ir aptuveni 8–10 µg/ml.

Populācijas farmakokinētikas un farmakokinētikas/farmakodinamikas modelēšana un simulācija paredzēja līdzīgu adalimumaba iedarbību un efektivitāti pacientiem, kuri katru otro nedēļu tika ārstēti ar 80 mg, salīdzinot ar 40 mg katru nedēļu (ieskaitot pieaugušos pacientus ar reimatoīdo artrītu, *hidradenitis suppurativa*, čūlaino kolītu, Krona slimību vai psoriāzi, kā arī pusaudžus ar *hidradenitis suppurativa* un bērnus ≥ 40 kg ar Krona slimību un čūlaino kolītu).

Eliminācija

Farmakokinētikas analīzes ar vairāk nekā 1300 RA pacientu datiem atklāja noslieci uz augstāku šķīstamo adalimumaba klīrensu līdz ar ķermeņa masas palielināšanos. Pēc ķermeņa masas atšķirību korekcijas, dzimumam un vecumam bija minimāla ietekme uz adalimumaba klīrensu. Brīva adalimumaba (nesaistīta ar antivielām pret adalimumabu, AAA) līmenis serumā pacientiem ar nosakāmām AAA bija zemāks.

Aknu un nieru darbības traucējumi

Adalimumabs nav pētīts pacientiem ar aknu un nieru darbības traucējumiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Toksiskā ietekme uz embriofetālo attīstību/perinatālo attīstību pētīta Makaka sugas pērtiķiem ar 0,30 un 100 mg/kg (9–17 pērtiķi grupā), un netika atklātas nekādas adalimumaba izraisītas kaitīgas ietekmes pazīmes uz augli. Kancerogenitātes pētījumi un standarta auglības un postnatālās toksicitātes vērtējumi ar adalimumabu netika veikti, jo nav piemērotu modeļu antivielām ar ierobežotu krustenisku reaktivitāti pret grauzēju TNF un pret neitralizējošu antivielu veidošanos grauzējiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

L-histidīns
L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts
Saharoze
Dinātrija edetāta dihidrāts
L-metionīns
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt. Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Vienu Amsparity flakonu ir atļauts ne ilgāk kā 30 dienas uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Flakons jāsaug no gaismas un jāiznīcina, ja tas 30 dienu laikā nav izlietots.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Amsparity 40 mg šķīdums injekcijām vienreizējas lietošanas flakonos (I tipa stikls) ar gumijas aizbāzni, gofrētu alumīnija pārklājumu un noņemamu vāciņu.

1 iepakojums ar 2 kastītēm, no kurām katrā ir:

1 flakons (0,8 ml sterila šķīduma), 1 tukša, sterila injekciju šļirce, 1 adata, 1 flakona adapters un 2 spirta salvetes.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/19/1415/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2020. gada 13. februāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2024. gada 19. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Amsparity 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Amsparity 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Amsparity 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Katrā 0,8 ml vienas devas pilnšļircē ir 40 mg adalimumaba (*adalimumabum*).

Amsparity 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

Katrā 0,8 ml vienas devas pildspalvveida pilnšļircē ir 40 mg adalimumaba (*adalimumabum*).

Adalimumabs ir cilvēka rekombinēta monoklonāla antivielas, kas iegūta Ķīnas kāmjū olnīcu šūnās.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Amsparity 40 mg šķīdums injekcijām satur 0,16 mg polisorbāta 80 katrā 0,8 ml vienas devas pilnšļircē un vienas devas pildspalvveida pilnšļircē, kas atbilst 0,2 mg/ml polisorbāta 80.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Dzidrs, bezkrāsains vai ļoti gaiši brūns šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts

Amsparity kombinācijā ar metotreksātu indicēts:

- vidēji smaga vai smaga aktīva reimatoīdā artrīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kad slimību modificējošu pretreimatisma zāļu, tai skaitā metotreksāta efektivitāte bijusi nepietiekama;
- smaga, aktīva un progresējoša reimatoīdā artrīta ārstēšanai pieaugušajiem, kuri iepriekš nav ārstēti ar metotreksātu.

Amsparity var lietot monoterapijas veidā, ja ir metotreksāta nepanesamība vai ja ārstēšanas turpināšana ar metotreksātu nav piemērota.

Lietojot adalimumabu kombinācijā ar metotreksātu, samazinājās rentgenoloģiski noteiktu locītavu bojājumu progresēšanas ātrums un uzlabojās locītavu fiziskās funkcijas.

Juvenīlais idiopātiskais artrīts

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts

Amsparity kombinācijā ar metotreksātu ir indicēts aktīva poliartikulāra juvenīla idiopātiska artrīta ārstēšanai pacientiem no 2 gadu vecuma, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz vienu vai vairākiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (SMPRL). Amsparity var lietot monoterapijas veidā, ja ir metotreksāta nepanesamība vai ja ārstēšanas turpināšana ar metotreksātu nav piemērota (informāciju par monoterapijas efektivitāti skatīt 5.1. apakšpunktā). Pētījumi par adalimumaba lietošanu pacientiem līdz 2 gadu vecumam nav veikti.

Ar entezītu saistīts artrīts

Amsparity indicēts aktīva ar entezītu saistīta artrīta ārstēšanai pacientiem no 6 gadu vecuma, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju vai kuriem ir šādas terapijas nepanesamība (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Aksiāls spondiloartrīts

Ankilozējošais spondilīts (AS)

Amsparity indicēts smaga, aktīva ankilozējoša spondilīta ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz standartterapiju.

Aksiāls spondiloartrīts bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma

Amsparity indicēts, lai ārstētu pieaugušos ar smagu aksiālu spondiloartrītu bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma, bet ar objektīvām iekaisuma pazīmēm – ar paaugstinātu CRO līmeni un/vai MRI atradi, ja šiem pacientiem bijusi neatbilstoša atbildes reakcija uz nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL) vai pacienti tos nepanes.

Psoriātisks artrīts

Amsparity indicēts aktīva un progresējoša psoriātiska artrīta ārstēšanai pieaugušajiem, kad atbildes reakcija uz iepriekšēju slimību modificējošu pretreimatisma medikamentozu terapiju nav bijusi pietiekama. Ir pierādījumi, ka adalimumabs palēnina perifēro locītavu bojājumu progresēšanu, kas pacientiem ar daudzu locītavu simetriskiem slimības apakštipiem noteikts rentgenogrammā (skatīt 5.1. apakšpunktu), kā arī uzlabo fizisko stāvokli.

Psoriāze

Amsparity ir indicēts vidēji smagas vai smagas hroniskas perēkļainās psoriāzes ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuri ir piemēroti sistēmiskai terapijai.

Perēkļainā psoriāze bērniem

Amsparity indicēts smagas hroniskas perēkļainās psoriāzes ārstēšanai pusaudžiem un bērniem no 4 gadu vecuma, kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija vai kuri nav piemēroti lokālai terapijai un fototerapijai.

Hidradenitis suppurativa

Amsparity ir indicēts aktīva vidēji smaga vai smaga *hidradenitis suppurativa* (HS) (*acne inversa*) ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz standarta sistēmisko HS standartterapiju (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Krona slimība

Amsparity ir indicēts vidēji smagas līdz smagas, aktīvas Krona slimības ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem nav bijusi atbildes reakcija, neskatoties uz pilnu un adekvātu ārstēšanas kursu ar kortikosteroīdu un/vai imūnsupresantu, vai arī kuriem ir šādas terapijas nepanesamība vai medicīniskas kontrindikācijas.

Krona slimība bērniem

Amsparity indicēts vidēji smagas vai smagas aktīvas Krona slimības ārstēšanai pediatriem pacientiem (no 6 gadu vecuma), kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz standarta terapiju, tai skaitā primāru uztura terapiju, un kortikosteroīdiem un/vai imūnmodulatoriem, vai kuriem ir šādas terapijas nepanesamība vai tā ir kontrindicēta.

Čūlainais kolīts

Amsparity ir indicēts vidēji smaga līdz smaga, aktīva čūlainā kolīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju, tai skaitā kortikosteroīdiem un 6-merkaptopurīnu (6-MP) vai azatioprīnu (AZA), kā arī pacientiem, kas šādu terapiju nepanes vai kuriem tā ir medicīniski kontrindicēta.

Čūlainais kolīts bērniem

Amsparity indicēts vidēji smaga un smaga, aktīva čūlainā kolīta ārstēšanai pediatriem pacientiem (no 6 gadu vecuma), kuriem ir bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz konvencionālo terapiju, ieskaitot kortikosteroīdus un/vai 6-merkaptopurīnu (6-MP) vai azatioprīnu (AZA), vai kuriem ir šādas terapijas nepanesība vai tā ir medicīniski kontrindicēta.

Uveīts

Amsparity ir indicēts neinfekcioza vidusslāņa, mugurējā uveīta un panuveīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar neatbilstošu atbildes reakciju uz kortikosteroīdiem, pacientiem, kuriem jāierobežo kortikosteroīdi, vai pacientiem, kuriem kortikosteroīdu terapija nav piemērota.

Uveīts bērniem

Amsparity ir indicēts hroniska, neinfekcioza acs priekšējās kameras uveīta ārstēšanai pediatriem pacientiem no 2 gadu vecuma, kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju vai kuri to nepanes, vai kuriem tradicionālā terapija nav piemērota.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Amsparity ir jāuzsāk un jāuzrauga ārstiem speciālistiem ar pieredzi tādu slimību diagnosticēšanā un ārstēšanā, kurām ir indicēts Amsparity. Pirms Amsparity terapijas uzsākšanas oftalmologiem ieteicams konsultēties ar atbilstošu speciālistu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ar Amsparity ārstētiem pacientiem jāizsniedz pacienta atgādinājuma kartīte.

Ja ārsts uzskata par piemērotu, pēc pareizas injekcijas tehnikas apguves un ar nepieciešamo medicīnisko uzraudzību, pacienti paši var sev injicēt Amsparity.

Ārstēšanas laikā ar Amsparity jāizvēlas optimālas citu vienlaicīgi lietoto terapiju (piemēram, kortikosteroīdu un/vai imūnmodulējošo līdzekļu) devas.

Devas

Reimatoīdais artrīts

Ieteicamā Amsparity deva pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu ir 40 mg adalimumaba, ko injicē katrā otrajā nedēļā vienas devas veidā subkutāni. Ārstēšanas laikā ar Amsparity jāturpina metotreksāta lietošana.

Ārstēšanas laikā ar Amsparity var turpināt glikokortikoidu, salicilātu, nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu, kā arī pretsāpju līdzekļu lietošanu. Par lietošanu kombinācijā ar citām slimību modificējošām pretreimatisma zālēm, izņemot metotreksātu, skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktā.

Monoterapijas gadījumā dažiem pacientiem, kuriem pavājinās atbildes reakcija uz Amsparity 40 mg katru otro nedēļu, lietderīga varētu būt devas palielināšana līdz 40 mg adalimumaba katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Pieejamie dati liecina, ka klīniskā atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 12 ārstēšanas nedēļu laikā. Jāapsver terapijas turpināšanas nepieciešamība pacientam, kuram šajā periodā nenovēro atbildes reakciju.

Atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām var būt pieejamas cita stipruma un veida Amsparity zāļu formas.

Devas pārtraukšana

Var būt nepieciešama devas pārtraukšana, piemēram, pirms operācijas vai ja attīstās nopietna infekcija. Pieejamie dati liecina, ka, atsākot lietot adalimumabu pēc 70 dienu vai ilgāka pārtraukuma, panāk tikpat nozīmīgu klīnisko atbildes reakciju un līdzīgu drošumu kā pirms devas pārtraukšanas.

Ankilozējošais spondilīts, aksiāls spondiloartrīts bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma un psoriātisks artrīts

Ieteicamā Amsparity deva pacientiem ar ankilozējošo spondilītu, aksiālu spondiloartrītu bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma un psoriātisku artrītu ir 40 mg adalimumaba, ko ievada katru otro nedēļu vienas devas veidā subkutānā injekcijā.

Pieejamie dati liecina, ka klīniskā atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 12 ārstēšanas nedēļu laikā. Jāapsver terapijas turpināšanas nepieciešamība pacientam, kuram šajā periodā nenovēro atbildes reakciju.

Psoriāze

Ieteicamā Amsparity sākotnējā deva pieaugušiem pacientiem ir subkutāni ievadīti 80 mg, pēc tam vienu nedēļu pēc sākuma devas lieto 40 mg subkutāni katru otro nedēļu.

Pacientiem, kuriem 16 nedēļu laikā nav atbildes reakcijas, terapijas turpināšana ir rūpīgi jāizvērtē.

Pacientiem, kuriem 16 nedēļu laikā nav atbilstošas atbildes reakcijas, lietojot Amsparity 40 katru otro nedēļu, var būt noderīga devas palielināšana līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu. Pacientiem, kuriem pēc devas palielināšanas līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu ir neatbilstoša atbildes reakcija, ir rūpīgi jāizvērtē terapijas turpināšanas ieguvumi un riski (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ja atbilstoša atbildes reakcija ir sasniegta, lietojot 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu, pēc tam devu var samazināt līdz 40 mg katru otro nedēļu.

Atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām var būt pieejamas cita stipruma un veida Amsparity zāļu formas.

Hidradenitis suppurativa

Ieteicamā Amsparity dozēšanas shēma *hidradenitis suppurativa* (HS) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ir sākotnēji 160 mg 1. dienā (ievadītas četru 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai divu 40 mg injekciju veidā dienā divas dienas pēc kārtas), pēc tam 80 mg divas nedēļas vēlāk 15. dienā (ievadītas divu 40 mg injekciju veidā vienā dienā). Divas nedēļas vēlāk (29. dienā) turpināt ar 40 mg devu katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu (divas 40 mg injekcijas vienā dienā). Ārstēšanas laikā ar Amsparity var turpināt antibiotiku lietošanu, ja tas ir nepieciešams. Ārstēšanas laikā ar Amsparity pacientam ir ieteicams katru dienu veikt HS ādas bojājumu ārēju antiseptisku apstrādi.

Pacientiem, kuriem 12 nedēļu laikā nav uzlabojuma, terapijas turpināšana ir rūpīgi jāizvērtē.

Ja ārstēšana tiek pārtraukta, Amsparity 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu var tikt atkal atsākta (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Periodiski ir jāveic ilgtermiņa ārstēšanas ieguvumu un riska novērtējums (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām var būt pieejamas cita stipruma un veida Amsparity zāļu formas.

Krona slimība

Ieteicamā Amsparity sākotnējās dozēšanas shēma pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu līdz smagu, aktīvu Krona slimību ir 80 mg 0. nedēļā un pēc tam 40 mg 2. nedēļā. Ja ir nepieciešama ātrāka atbildes reakcija uz ārstēšanu, var izmantot šādu shēmu: 160 mg 0. nedēļā (četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai divas 40 mg injekcijas dienā divas dienas pēc kārtas), kam seko 80 mg 2. nedēļā (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), apzinoties, ka šajā periodā ir lielāks blakusparādību risks.

Pēc sākotnējās ārstēšanas ieteicamā deva ir 40 mg katru otro nedēļu, subkutānas injekcijas veidā. Ja pacients ir pārtraucis Amsparity lietošanu un slimības pazīmes un simptomi atjaunojas, Amsparity var ievadīt arī atkārtoti. Atkārtotas lietošanas pieredze pēc vairāk nekā 8 nedēļu starplaika kopš iepriekšējās devas ievadīšanas ir maza.

Balstterapijas laikā kortikosteroīdu lietošanu var pakāpeniski samazināt atbilstoši klīniskās prakses vadlīnijām.

Dažiem pacientiem, kuriem vērojama atbildes reakcijas pavājināšanās, lietojot Amsparity 40 mg katru otro nedēļu, var būt noderīga devas palielināšana līdz 40 mg Amsparity katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Dažiem pacientiem, kuriem nav bijusi atbildes reakcija līdz 4. nedēļai, var būt noderīga balstterapija līdz 12. nedēļai. Terapijas turpināšana pacientam, kuram nav bijusi atbildes reakcija šajā periodā, ir rūpīgi atkārtoti jāizvērtē.

Atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām var būt pieejamas cita stipruma un veida Amsparity zāļu formas.

Čūlainais kolīts

Ieteicamā Amsparity sākotnējās dozēšanas shēma vidēji smaga līdz smaga čūlainā kolīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ir 160 mg 0. nedēļā (devu var ievadīt četru 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai divu 40 mg injekciju veidā dienā divas dienas pēc kārtas) un 80 mg 2. nedēļā (divas 40 mg injekcijas vienā dienā). Pēc sākotnējās ārstēšanas ieteicamā deva ir 40 mg katru otro nedēļu, subkutānas injekcijas veidā.

Balstterapijas laikā kortikosteroīdu lietošanu var pakāpeniski samazināt atbilstoši klīniskās prakses vadlīnijām.

Dažiem pacientiem, kuriem vērojama atbildes reakcijas pavājināšanās, lietojot Amsparity 40 mg katru otro nedēļu, var būt noderīga devas palielināšana līdz 40 mg Amsparity katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Pieejamie dati liecina, ka klīniskā atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 2–8 ārstēšanas nedēļu laikā. Ārstēšanu ar Amsparity nevajadzētu turpināt pacientiem, kuriem šajā laika periodā nav novērojama atbildes reakcija.

Atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām var būt pieejamas cita stipruma un veida Amsparity zāļu formas.

Uveīts

Ieteicamā Amsparity sākuma deva pieaugušiem pacientiem ar uveītu ir 80 mg, ārstēšanu turpina ar 40 mg katru otro nedēļu, sākot vienu nedēļu pēc sākuma devas. Pieredze par ārstēšanas uzsākšanu ar Amsparity monoterapiju ir ierobežota. Terapiju ar Amsparity var sākt, kombinējot ar kortikosteroīdiem un/vai citiem nebioloģiskiem imūnmodulatoriem. Vienlaicīgi lietotu kortikosteroīdu devas var pakāpeniski samazināt atbilstoši klīniskās prakses vadlīnijām, sākot divas nedēļas pēc Amsparity terapijas uzsākšanas.

Pastāvīgas ilgstošas terapijas ieguvumu un risku ieteicams izvērtēt vienreiz gadā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām var būt pieejamas cita stipruma un veida Amsparity zāļu formas.

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

Deva nav jāpielāgo.

Nieru un/vai aknu darbības traucējumi

Adalimumaba lietošana šajās pacientu grupās nav pētīta. Ieteikumus par devām nevar sniegt.

Pediatriskā populācija

Juvenils idiopātisks artrīts

Poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts no 2 gadu vecuma

Ieteicamā Amsparity deva pacientiem ar poliartikulāru juvenilu idiopātisku artrītu no 2 gadu vecuma ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 1. tabulu). Amsparity ievada katru otro nedēļu subkutānas injekcijas veidā.

1. tabula. Amsparity devas pacientiem ar poliartikulāru juvenilu idiopātisku artrītu

Pacienta ķermeņa masa	Devu shēma
No 10 kg līdz < 30 kg	20 mg katru otro nedēļu
≥ 30 kg	40 mg katru otro nedēļu

Pieejamie dati liecina, ka klīniskā atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 12 ārstēšanas nedēļu laikā. Terapijas turpināšana pacientam, kuram nav bijusi atbildes reakcija šajā periodā, ir rūpīgi atkārtoti jāizvērtē.

Adalimumabs nav piemērots lietošanai bērniem līdz 2 gadu vecumam šīs indikācijas gadījumā.

Atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām var būt pieejamas cita stipruma un veida Amsparity zāļu formas.

Ar entezītu saistīts artrīts

Pacientiem no 6 gadu vecuma, kuriem ir ar entezītu saistīts artrīts, Amsparity ieteicamā deva ir atkarīga no ķermeņa masas (2. tabula). Amsparity ievada katru otro nedēļu subkutānas injekcijas veidā.

2. tabula. Amsparity deva pacientiem, kuriem ir ar entezītu saistīts artrīts

Pacienta ķermeņa masa	Devu shēma
No 15 kg līdz < 30 kg	20 mg katru otro nedēļu
≥ 30 kg	40 mg katru otro nedēļu

Adalimumabs nav pētīts ar entezītu saistīta artrīta pacientiem, kas jaunāki par 6 gadiem.

Atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām var būt pieejamas cita stipruma un veida Amsparity zāļu formas.

Psoriātisks artrīts un aksiāls spondilartrīts, tai skaitā ankilozējošs spondilīts

Adalimumabs nav piemērots lietošanai pediātriskā populācijā ankilozējoša spondilīta un psoriātiska artrīta indikācijām.

Perēkļainā psoriāze bērniem

No 4 līdz 17 gadus veciem pacientiem ar perēkļaino psoriāzi Amsparity ieteicamā deva ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 3. tabulu). Amsparity ievada subkutānas injekcijas veidā.

3. tabula. Amsparity deva pediātriskajiem pacientiem ar perēkļaino psoriāzi

Pacienta ķermeņa masa	Devu shēma
No 15 kg līdz < 30 kg	Sākotnējā deva ir 20 mg, pēc tam pa 20 mg katru otro nedēļu, sākot ar vienu nedēļu pēc sākotnējās devas ievadīšanas.
≥ 30 kg	Sākotnējā deva ir 40 mg, pēc tam pa 40 mg katru otro nedēļu, sākot ar vienu nedēļu pēc sākotnējās devas ievadīšanas.

Pacientiem, kuriem 16 nedēļu laikā nav atbildes reakcijas, terapijas turpināšana ir rūpīgi jāizvērtē.

Ja ir indicēta atkārtota ārstēšana ar Amsparity, jāievēro augstāk minētās devas un ārstēšanas ilgums.

Adalimumaba drošums pediātriskajiem pacientiem ar perēkļaino psoriāzi tika vērtēts vidēji 13 mēnešus.

Adalimumabs nav piemērots lietošanai bērniem līdz 4 gadu vecumam šīs indikācijas gadījumā.

Atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām var būt pieejamas cita stipruma un veida Amsparity zāļu formas.

Hidradenitis suppurativa pusaudžiem (no 12 gadu vecuma, ķermeņa masa vismaz 30 kg)

Adalimumaba klīniskie pētījumi pusaudžu vecuma pacientiem ar HS nav veikti. Adalimumaba devas šiem pacientiem noteiktas farmakokinētiskā modelēšanā un simulācijā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ieteicamā Amsparity deva ir 80 mg subkutānas injekcijas veidā 0. nedēļā, pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot ar 1. nedēļu.

Pusaudžu vecuma pacientiem, kuriem ir nepietiekama atbildes reakcija uz 40 mg Amsparity, ievadot katru otro nedēļu, var apsvērt devas palielināšanu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Ārstēšanas laikā ar Amsparity var turpināt antibiotiku lietošanu, ja tas ir nepieciešams. Ārstēšanas laikā ar Amsparity pacientam ieteicams katru dienu HS bojājumus apmazgāt ar lokālu antiseptisku līdzekli.

Pacientiem, kuriem 12 nedēļu laikā nav uzlabojuma, terapijas turpināšana ir rūpīgi jāizvērtē.

Ja ārstēšana pārtraukta, Amsparity lietošanu nepieciešamības gadījumā var atsākt.

Ilgstošas ārstēšanas gadījumā periodiski jāvērtē terapijas sniegtais ieguvums un risks (skatīt datus pieaugušajiem 5.1. apakšpunktā).

Adalimumabs nav piemērots lietošanai bērniem līdz 12 gadu vecumam šīs indikācijas gadījumā.

Atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām var būt pieejamas cita stipruma un veida Amsparity zāļu formas.

Krona slimība bērniem

No 6 līdz 17 gadus veciem pacientiem ar Krona slimību Amsparity ieteicamā deva ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 4. tabulu). Amsparity ievada subkutānas injekcijas veidā.

4. tabula. Amsparity deva pediatriiskajiem pacientiem ar Krona slimību

Pacienta ķermeņa masa	Indukcijas deva	Balstdeva, sākot ar 4. nedēļu
< 40 kg	40 mg 0. nedēļā un 20 mg 2. nedēļā Ja nepieciešama straujāka atbildes reakcija, var lietot tālāk norādītās devas, tomēr jāņem vērā, ka pēc lielākas indukcijas devas lietošanas var paaugstināties nevēlamu blakusparādību risks. 80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā	20 mg katru otro nedēļu
≥ 40 kg	80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā Ja nepieciešama straujāka atbildes reakcija, var lietot tālāk norādītās devas, tomēr jāņem vērā, ka pēc lielākas indukcijas devas lietošanas var paaugstināties nevēlamu blakusparādību risks. 160 mg 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā	40 mg katru otro nedēļu

Pacientiem, kuriem ir nepietiekama atbildes reakcija, var palīdzēt devas palielināšana:

- < 40 kg: 20 mg katru nedēļu
- ≥ 40 kg: 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Ja pacientam nav atbildes reakcijas līdz 12. nedēļai, turpmāka ārstēšana rūpīgi jāapsver.

Adalimumabs nav piemērots lietošanai bērniem līdz 6 gadu vecumam šīs indikācijas gadījumā.

Atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām var būt pieejamas cita stipruma un veida Amsparity zāļu formas.

Čūlainais kolīts bērniem

Amsparity ieteicamā deva pacientiem ar čūlains kolītu vecumā no 6 līdz 17 gadiem ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 5. tabulu). Amsparity jāievada subkutānas injekcijas veidā.

5. tabula. Amsparity deva pediatriem pacientiem ar čūlains kolītu

Pacienta ķermeņa masa	Indukcijas deva	Balstdeva, sākot ar 4. nedēļu*
< 40 kg	80 mg 0. nedēļā (ievada divu 40 mg injekciju veidā vienā dienā) un 40 mg 2. nedēļā (ievada vienas 40 mg injekcijas veidā)	40 mg katru otro nedēļu
≥ 40 kg	160 mg 0. nedēļā (ievada četru 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai pa divām 40 mg injekcijām dienā divas dienas pēc kārtas) un 80 mg 2. nedēļā (ievada divu 40 mg injekciju veidā vienā dienā)	80 mg katru otro nedēļu

* Pediatriem pacientiem, kuri Amsparity lietošanas laikā sasniedz 18 gadu vecumu, jāturpina saņemt nozīmēto balstdevu.

Pacientiem, kuriem pēc 8 nedēļām nav atbildes reakcijas pazīmju, terapijas turpināšana ir rūpīgi jāizvērtē.

Adalimumabs nav piemērots lietošanai bērniem vecumā līdz 6 gadiem šīs indikācijas gadījumā.

Atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām var būt pieejamas cita stipruma un/vai veida Amsparity zāļu formas.

Uveīts bērniem

Pediatriem pacientiem no 2 gadu vecuma, kuriem ir uveīts, Amsparity ieteicamā deva ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 6. tabulu). Amsparity ievada subkutānas injekcijas veidā.

Pieredzes par adalimumaba lietošanu monoterapijā bez vienlaicīgas metotreksāta terapijas pediatriem pacientiem ar uveītu nav.

6. tabula. Amsparity deva pediatriem pacientiem ar uveītu

Pacienta ķermeņa masa	Devu shēma
< 30 kg	20 mg katru otro nedēļu kombinācijā ar metotreksātu
≥ 30 kg	40 mg katru otro nedēļu kombinācijā ar metotreksātu

Uzsākot ārstēšanu ar Amsparity, vienu nedēļu pirms balstterapijas uzsākšanas pacientiem, kuriem ķermeņa masa ir < 30 kg, var ievadīt vienu 40 mg lielu piesātinošu devu, bet pacientiem, kuriem ķermeņa masa ir ≥ 30 kg, var ievadīt vienu 80 mg lielu piesātinošu devu. Klīnisku datu par Amsparity piesātinošās devas izmantošanu bērniem < 6 gadu vecumam nav (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Adalimumabs nav piemērots lietošanai bērniem līdz 2 gadu vecumam šīs indikācijas gadījumā.

Pastāvīgas ilgstošas terapijas ieguvumu un risku ieteicams izvērtēt vienreiz gadā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Atkarībā no konkrētā pacienta ārstēšanas vajadzībām var būt pieejamas cita stipruma un veida Amsparity zāļu formas.

Lietošanas veids

Amsparity lieto subkutānas injekcijas veidā. Pilns lietošanas apraksts sniegts lietošanas instrukcijā.

Amsparity ir pieejams arī citos stiprumos un zāļu formās.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Aktīva tuberkuloze vai citas smagas infekcijas, piemēram, sepse, un oportūnistiskas infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja (III/IV pakāpe pēc NYHA klasifikācijas) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Infekcijas

Pacienti, kuri lieto TNF antagonistus, ir vairāk pakļauti riskam saslimt ar smagām infekcijām. Traucētas plaušu funkcijas dēļ var paaugstināties infekciju attīstības risks. Tāpēc pirms ārstēšanas ar Amsparity, tās laikā, kā arī pēc tam pacienti rūpīgi jānovēro, vai neattīstās infekcijas, tai skaitā tuberkuloze. Adalimumaba izvadīšana var ilgt līdz četriem mēnešiem, tāpēc novērošana jāveic visu šo periodu.

Ārstēšanu ar Amsparity nedrīkst uzsākt pacientiem ar aktīvu infekciju, tai skaitā hronisku vai lokalizētu infekciju, kamēr tā nav kontrolēta. Pacientiem, kuriem bijusi saskare ar tuberkulozi, un pacientiem, kuri ceļojuši reģionos ar paaugstinātu tuberkulozes vai endēmiskās mikozes, piemēram, histoplazmozes, kokcidioidomikozes vai blastomikozes, risku, pirms ārstēšanas uzsākšanas jāapsver Amsparity terapijas risks un ieguvumi (skatīt *Citas oportūnistiskas infekcijas*).

Pacienti, kuriem ārstēšanas laikā ar Amsparity attīstās jauna infekcija, rūpīgi jānovēro un viņiem jāveic pilnīga diagnostiska izmeklēšana. Amsparity lietošana jāpārtrauc, ja pacientam attīstās jauna smaga infekcija vai sepse, un jāuzsāk atbilstoša antibakteriāla vai pretsēnīšu terapija līdz brīdim, kad infekcija ir kontrolēta. Ārstam jābūt piesardzīgam, apsverot Amsparity lietošanu pacientiem ar recidivējošu infekciju anamnēzē vai pastāvot citiem apstākļiem, kas var radīt noslieci uz infekciju attīstību, tai skaitā vienlaicīga imūnsupresīvu līdzekļu lietošana.

Nopietnas infekcijas

Pacientiem, kuri saņēmuši adalimumabu, ziņots par nopietnām infekcijām, ieskaitot sepsi bakteriālas, mikobakteriālas, invazīvas sēnīšu, parazītu, vīrusu vai citas oportūnistiskas infekcijas, piemēram, listerioze, legioneloze un pneimocistoze.

Citas klīniskajos pētījumos novērotās smagās infekcijas bija pneimonija, pielonefrīts, septisks artrīts un septicēmija. Ziņots par hospitalizāciju vai letālu iznākumu saistībā ar infekcijām.

Tuberkuloze

Ir bijuši ziņojumi par tuberkulozi, arī tās reaktivēšanos un jaunas slimības rašanos pacientiem, kuri saņēma adalimumabu. Ziņojumi ietvēra pulmonālas un ekstrapulmonālas (t.i., diseminētas) tuberkulozes gadījumus.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Amsparity visi pacienti jāpārbauda, vai viņiem nav aktīva vai neaktīva (latenta) tuberkulozes infekcija. Šai pārbaudei jāietver detalizēta pacienta tuberkulozes anamnēzes vai iespējamās iepriekšējas saskares ar cilvēkiem ar aktīvu tuberkulozi un iepriekš un/vai pašlaik veiktas imūnsupresīvas terapijas medicīniska izvērtēšana. Visiem pacientiem jāveic atbilstoši skrīninga testi (t.i., tuberkulīna ādas tests un krūškurvja rentgenogramma) (jāievēro vietējie ieteikumi). Šo testu veikšanu un rezultātus ir ieteikts atzīmēt pacienta atgādinājuma kartītē. Atgādinām ārstiem par viltus negatīva tuberkulīna ādas testa rezultāta iespējamību, it īpaši smagi slimiem pacientiem vai pacientiem ar pavājinātu imunitāti.

Ja diagnosticēta aktīva tuberkuloze, Amsparity terapiju nedrīkst uzsākt (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Visos tālāk minētajos gadījumos ļoti rūpīgi jāvērtē terapijas ieguvuma un riska attiecība.

Ja ir aizdomas par latentu tuberkulozi, ir jākonsultējas ar ārstu, kuram ir pieredze tuberkulozes ārstēšanā.

Ja diagnosticēta latentā tuberkuloze, pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Amsparity jāsāk profilaktiska ārstēšana ar prettuberkulozes līdzekļiem saskaņā ar vietējiem ieteikumiem.

Prettuberkulozes profilaktiskas ārstēšanas nepieciešamība pirms Amsparity lietošanas sākšanas jāizvērtē arī pacientiem ar vairākiem vai nozīmīgiem tuberkulozes riska faktoriem, arī ja tuberkulozes pārbaudes tests ir negatīvs, un pacientiem ar latentu vai aktīvu tuberkulozi anamnēzē, kuriem nevar apstiprināt adekvātu ārstēšanas kursu.

Neraugoties uz tuberkulozes profilaktisku ārstēšanu, pacientiem, kas ārstēti ar adalimumabu, ir bijuši tuberkulozes reaktivācijas gadījumi. Dažiem pacientiem, kuriem iepriekš bija sekmīgi ārstēti aktīva tuberkuloze, ārstēšanas laikā ar adalimumabu tuberkuloze atkārtojās.

Pacientam jābūt informētam, ka jāmeklē medicīniskā palīdzība, ja ārstēšanas laikā ar Amsparity vai pēc tās rodas pazīmes/simptomi, kas liecina par tuberkulozes infekciju (piemēram, nepārejošs klepus, novājēšana/ķermeņa masas samazināšanās, nedaudz paaugstināta ķermeņa temperatūra, gurdums).

Citas oportūnistiskas infekcijas

Pacientiem, kuri saņem adalimumabu, ziņots par oportūnistiskām infekcijām, piemēram, invazīvām sēnīšu infekcijām. Ne vienmēr pacientiem, kuri lietoja TNF antagonistus, šīs infekcijas atklāja, tāpēc bija novēlota nepieciešamā ārstēšana, kas reizēm izraisīja nāvi.

Pacientiem, kuriem parādās tādas pazīmes un simptomi kā drudzis, savārgums, ķermeņa masas samazināšanās, svīšana, klepus, aizdusa un/vai plaušu infiltrāti, vai cita smaga sistēmiska slimība ar šoku vai bez tā, jāpārbauda invazīvas sēnīšu infekcijas diagnoze un Amsparity lietošana nekavējoties jāpārtrauc. Šiem pacientiem empīriskā pretsēnīšu terapijas diagnoze un nozīmēšana jāuzsāk konsultējoties ar ārstu, kuram ir pieredze pacientu aprūpē ar invazīvām sēnīšu infekcijām.

B hepatīta reaktivācija

B hepatīta reaktivācija radās ar TNF antagonistu, tai skaitā adalimumabu ārstētiem pacientiem, kuri bija hroniski šī vīrusa (piemēram, pozitīvu virsmas antigēnu) nēsātāji. Dažos gadījumos bija letāls iznākums. Pacientiem pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Amsparity jāpārbauda, vai nav HBV infekcijas pazīmju. Pacientiem, kuriem bijuši pozitīvi B hepatīta infekcijas testa rezultāti, ieteicams konsultēties ar B hepatīta ārstēšanā pieredzējušu ārstu.

HBV nēsātāji, kuriem ir nepieciešama ārstēšana ar Amsparity, rūpīgi jānovēro visu ārstēšanas laiku un vairākus mēnešus pēc terapijas pabeigšanas, vai neparādās aktīvas HBV infekcijas pazīmes un simptomi. Nav pieejami adekvāti dati par tādu pacientu ārstēšanu, kuri ir HBV nēsātāji, ar pretvīrusu terapiju apvienojumā ar TNF antagonista terapiju, lai aizkavētu HBV infekcijas reaktivāciju. Pacientiem, kuriem rodas HBV reaktivācija, Amsparity lietošana ir jāpārtrauc un jāsāk efektīva pretvīrusu terapija ar atbilstošu atbalstošu ārstēšanu.

Neiroloģiski traucējumi

TNF antagonistu, tai skaitā adalimumaba, lietošana retos gadījumos bijusi saistīta ar centrālās nervu sistēmas demielinizējošas slimības, tai skaitā multiplās sklerozes un redzes nerva iekaisuma, un perifērās demielinizējošas slimības, tai skaitā Gijēna-Barē sindroma, klīnisko simptomu un/vai radiogrāfisko pierādījumu pirmreizēju rašanos vai pastiprināšanos. Ārstam jāievēro piesardzība, apsverot Amsparity lietošanu pacientiem ar iepriekš pastāvošiem vai nesen atklātiem demielinizējošiem centrālās vai perifērās nervu sistēmas traucējumiem; ja attīstās kāds no šiem traucējumiem, jāapsver Amsparity lietošanas pārtraukšana. Ir zināma acs vidusslāņa uveīta saistība ar demielinizējošiem centrālās nervu sistēmas traucējumiem. Pacientiem ar neinfekciozu vidusslāņa uveītu pirms Amsparity lietošanas uzsākšanas un regulāri terapijas laikā jāizvērtē nervu sistēmas stāvoklis, lai novērtētu jau esošus demielinizējošus centrālās nervu sistēmas traucējumus vai to attīstību.

Alerģiskas reakcijas

Smagas alerģiskas reakcijas, kas saistītas ar adalimumaba lietošanu, klīniskajos pētījumos novēroja reti. Ar adalimumaba lietošanu saistītas alerģiskas reakcijas, kas nebija nopietnas, klīniskos pētījumos novēroja retāk. Ir saņemti ziņojumi par smagām alerģiskām reakcijām, tai skaitā anafilaksi, pēc adalimumaba lietošanas. Ja rodas anafilaktiska reakcija vai cita smaga alerģiska reakcija, Amsparity lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Imūnsupresija

Pētījumā 64 reimatoīdā artrīta pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu, nebija pierādījumu par vēlīnā tipa paaugstinātas jutības reakciju pavājināšanos, imūnglobulīnu līmeņa pazemināšanos vai efektoro T, B un NK šūnu, monocītu/makrofāgu un neitrofilo leukocītu skaita izmaiņām.

Ļaundabīgi audzēji un limfoproliferatīvi traucējumi

TNF antagonistu klīnisko pētījumu kontrolētajā daļā pacientiem, kuri saņēma TNF antagonistus, novēroja vairāk ļaundabīgu audzēju, tai skaitā limfomas gadījumu, nekā kontrolgrupas pacientiem. Taču rašanās gadījumi bija reti. Pēcregistrācijas periodā tika ziņots par leikozes gadījumiem pacientiem, kurus ārstēja ar TNF antagonistu. Reimatoīdā artrīta pacientiem ar ilgstošu, ļoti aktīvu iekaisīgu slimību ir paaugstināts limfomas un leikozes rašanās sākotnējais risks, kas apgrūtina riska novērtēšanu. Ņemot vērā pašreizējās zināšanas, pacientiem, kurus ārstē ar TNF antagonistiem, nevar izslēgt iespējamo limfomas, leikozes un citu ļaundabīgu audzēju risku.

Pēcregistrācijas laikā bērniem, pusaudžiem un jauniem pieaugušajiem (līdz 22 gadu vecumam), kurus ārstēja ar TNF antagonistiem (terapijas uzsākšana ≤ 18 gadu vecuma), ieskaitot adalimumabu, ir ziņots par ļaundabīgiem audzējiem, dažiem letāliem. Apmēram puse no šiem gadījumiem bija limfomas. Citi gadījumi bija daudzveidīgi ļaundabīgie audzēji, ieskaitot retus ļaundabīgus audzējus, parasti saistītus

ar imūnsupresiju. Nevar izslēgt ļaundabīgu audzēju attīstības risku bērniem un pusaudžiem, kurus ārstē ar TNF antagonistiem.

Pēcreģistrācijas laikā saņemti ziņojumi par reti hepatospleniskas T šūnu limfomas gadījumiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu. Šim reti sastopamajam T šūnu limfomas veidam ir ļoti agresīva slimības gaita un tā parasti beidzas letāli. Daži no šiem hepatospleniskas T šūnu limfomas gadījumiem atklāti jauniem pieaugušiem cilvēkiem, kuri vienlaicīgi ar adalimumabu saņēma azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu iekaisīgu zarnu slimību ārstēšanai. Ir rūpīgi jāizvērtē azatioprīna vai 6-merkaptopurīna un adalimumaba kombinācijas potenciālais risks. Pacientiem, kas ārstēti ar Amsparity, nevar izslēgt hepatospleniskas T šūnu limfomas risku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pētījumi, kuros būtu iekļauti pacienti ar ļaundabīgiem audzējiem anamnēzē, vai tādi, kuriem ārstēšana ar adalimumabu turpināta pēc ļaundabīga audzēja attīstīšanās, nav veikti. Tāpēc, apsverot adalimumaba terapiju šādiem pacientiem, jāievēro papildu piesardzība (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Visiem pacientiem un īpaši tiem, kuriem medicīniskajā anamnēzē ir plaša imūnsupresīva terapija, vai psoriāzes pacientiem ar PUVA terapiju anamnēzē pirms ārstēšanas ar Amsparity un tās lietošanas laikā ir jāpārbauda, vai nav nemelanomas ādas vēža. Ar TNF antagonistiem, arī adalimumabu, ārstētiem pacientiem ziņots arī par melanomu un Merkela šūnu karcinomu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Izpētes klīniskajā pētījumā, kurā tika novērtēta cita TNF antagonista infliksimaba lietošana pacientiem ar vidēji smagu vai smagu hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), ar infliksimabu ārstētajiem pacientiem, salīdzinot ar kontrolgrupas pacientiem, biežāk ziņots par ļaundabīgiem audzējiem, pārsvarā plaušās vai galvā un kaklā. Visiem pacientiem anamnēzē bija izteikta smēķēšana. Tāpēc, lietojot jebkuru TNF antagonistu HOPS pacientiem, kā arī pacientiem ar paaugstinātu ļaundabīgu audzēju risku izteiktas smēķēšanas dēļ, ir jāievēro piesardzība.

Saskaņā ar pašreiz pieejamiem datiem nav zināms, vai ārstēšana ar adalimumabu ietekmē displāzijas vai resnās zarnas vēža rašanās risku. Visiem pacientiem ar čūlaino kolītu, kuriem ir paaugstināts displāzijas vai resnās zarnas vēža risks (piemēram, pacientiem ar ilgstošu čūlaino kolītu vai primāru sklerozējošu holangītu) vai kuriem anamnēzē ir displāzija vai resnās zarnas vēzis, pirms ārstēšanas un visā slimības laikā regulāri jāveic skrīnings uz displāziju. Izmeklēšanai jāietver kolonoskopija un biopsijas saskaņā ar vietējiem ieteikumiem.

Hematoloģiskas reakcijas

TNF antagonistu lietošanas gadījumā reti ziņots par pancitopēniju, tai skaitā par aplastisko anēmiju. Adalimumaba lietošanas gadījumā ziņots par blakusparādībām asinsrades sistēmā, tai skaitā par medicīniski nozīmīgu citopēniju (piemēram, trombocitopēniju, leukopēniju). Visiem pacientiem Amsparity lietošanas laikā, parādoties par asins diskrazijām liecinošām pazīmēm un simptomiem (piemēram, nepārejošam drudzim, zemādas asinsizplūdumiem, asiņošanai, bālumam), jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību. Pacientiem, kuriem tiek apstiprinātas nozīmīgas hematoloģiskas novirzes, jāapsver Amsparity terapijas pārtraukšana.

Vakcinācija

Pētījumā 226 pieaugušām pētāmajām personām ar reimatoīdo artrītu, kas tika ārstēti ar adalimumabu vai placebo, tika novērota līdzīga antivielu atbildes reakcija uz standarta 23 valento pneimokoku vakcīnu un gripas trivalento vīrusu vakcīnu. Dati par infekcijas sekundāru pārvešanu ar dzīvām vakcīnām pacientiem, kuri saņem adalimumabu, nav pieejami.

Pediatriskiem pacientiem pirms adalimumaba terapijas uzsākšanas, ja tas ir iespējams, ieteicams veikt visu nepieciešamo imunizāciju saskaņā ar pašreizējām imunizācijas vadlīnijām.

Pacientus, kuri saņem adalimumabu, drīkst vienlaicīgi vakcinēt, izņemot ar dzīvām vakcīnām. Dzīvu vakcīnu (piemēram, BCG vakcīnas) ievadīšana zīdaiņiem, kas *in utero* bijuši pakļauti adalimumaba ietekmei, nav ieteicama 5 mēnešus pēc pēdējās adalimumaba injekcijas mātei grūtniecības laikā.

Sastrēguma sirds mazspēja

Cita TNF antagonista klīniskā pētījumā novēroja sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanos un palielinātu mirstību no sastrēguma sirds mazspējas. Pacienti, kuri saņem adalimumabu, novēroti arī sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanās gadījumi. Pacienti ar vieglu sirds mazspēju (I/II pakāpe pēc NYHA klasifikācijas) Amsparity jālieto piesardzīgi. Amsparity ir kontrindicēts vidēji smagas vai smagas sirds mazspējas gadījumā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacienti, kuriem rodas jauni sastrēguma sirds mazspējas simptomi vai tie pastiprinās, ārstēšana ar Amsparity ir jāpārtrauc.

Autoimūni procesi

Ārstēšana ar Amsparity var izraisīt autoimūnu antivielu veidošanos. Nav zināma ilgstošas adalimumaba terapijas ietekme uz autoimūnu slimību attīstību. Ja pacientam pēc ārstēšanas ar Amsparity rodas par vilkēdei līdzīgu sindromu liecinoši simptomi un ir pozitīvs anti-dubultspirāles DNS antivielu tests, turpmāku ārstēšanu ar Amsparity nedrīkst veikt (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Vienlaicīga bioloģisku SMPRL vai TNF antagonistu lietošana

Klīniskos pētījumos ar vienlaicīgu anakinras un cita TNF antagonista – etanercepta – lietošanu novērota nopietnu infekciju attīstība, un, salīdzinot ar etanercepta monoterapiju, papildu klīniskā ieguvuma nebija. Kombinētas etanercepta un anakinras terapijas laikā novēroto blakusparādību veida dēļ līdzīga toksiska iedarbība iespējama arī kombinētas anakinras un citu TNF antagonistu lietošanas gadījumā. Tāpēc adalimumaba un anakinras kombinācija nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga adalimumaba lietošana ar citām bioloģiskiem SMPRL (piemēram, un abataceptu) vai citiem TNF antagonistiem nav ieteicama, pamatojoties uz iespējamu paaugstinātu infekciju risku, tai skaitā nopietnu infekciju attīstības un citas iespējamās farmakoloģiskas mijiedarbības risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ķirurģiskas operācijas

Pieredze par ķirurģisko operāciju drošumu pacientiem, kuri tiek ārstēti ar adalimumabu, ir ierobežota. Plānojot ķirurģiskas operācijas, jāņem vērā adalimumaba ilgais eliminācijas pusperiods. Pacients, kuram nepieciešama operācija Amsparity lietošanas laikā, ir rūpīgi jānovēro, vai neattīstās infekcijas, un jāveic atbilstoši pasākumi. Pieredze par artroplastijas drošumu pacientiem, kuri saņem adalimumabu, ir ierobežota.

Tievo zarnu aizsprostojums

Neveiksmīga Krona slimības ārstēšana var liecināt par fiksētu fibrotisku striktūru, kurai var būt nepieciešama ķirurģiska ārstēšana. Pieejamie dati liecina, ka adalimumabs nepastiprina un neizraisa striktūras.

Gados vecāki cilvēki

Nopietnas infekcijas bija biežāk pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu un bija vecāki par 65 gadiem (3,7%), nekā tiem, kuri bija jaunāki par 65 gadiem (1,5%). Dažas no tām bija ar letālu iznākumu. Ārstējot gados vecākus pacientus, īpaša uzmanība jāpievērš infekcijas riskam.

Pediatriskā populācija

Skatīt sadaļu “Vakcinācija” iepriekš.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Polisorbāts

Šīs zāles satur polisorbātu 80. Amsparity 40 mg šķīdums injekcijām satur 0,16 mg polisorbāta 80 katrā 0,8 ml vienas devas pilnšļircē un vienas devas pildspalvveida pilnšļircē, kas atbilst 0,2 mg/ml polisorbāta 80. Polisorbāts 80 var izraisīt paaugstinātas jutības reakcijas.

Nātrijs

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 0,8 ml devā – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Adalimumabs ir pētīts gan pacientiem ar reimatoīdo artrītu, poliartikulāro juvenīlo idiopātisko artrītu un psoriātisko artrītu, kuri lietojuši adalimumabu monoterapijā, gan tiem, kuri vienlaicīgi lietojuši metotreksātu. Adalimumabu lietojot kopā ar metotreksātu, antivielas veidojās mazāk salīdzinājumā ar monoterapiju. Adalimumaba lietošana bez metotreksāta izraisīja pastiprinātu antivielu veidošanos, palielinātu adalimumaba klīrensu un samazinātu efektivitāti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Amsparity un anakinras kombinācija nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu “Vienlaicīga bioloģisku SMPRL vai TNF antagonistu lietošana”).

Amsparity un abatacepta kombinācija nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu “Vienlaicīga bioloģisku SMPRL vai TNF antagonistu lietošana”).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā stingri ieteicams izmantot piemērotus kontracepcijas līdzekļus, lai izvairītos no grūtniecības, un turpināt to izmantošanu vēl vismaz piecus mēnešus pēc pēdējās Amsparity devas.

Grūtniecība

Prospektīvi apkopotī dati par lielu skaitu (apmēram 2100) grūtniecību, kurās auglis tika pakļauts adalimumaba iedarbībai un kuru rezultāts bija dzīvi dzimušie ar zināmiem iznākumiem, ieskaitot datus par vairāk nekā 1500 grūtniecībām, kurās adalimumabs tika lietots pirmā trimestra laikā, neliecina par malformāciju biežuma palielināšanos jaundzimušajiem.

Prospektīvā kohortu reģistrā tika iekļautas 257 sievietes ar reimatoīdo artrītu (RA) vai Krona slimību (KS), kuras lietoja adalimumabu vismaz pirmā trimestra laikā, un 120 sievietes ar RA vai KS, kuras adalimumabu nelietoja. Primārais mērķa kritērijs bija nopietnu iedzimtu defektu sastopamība dzimšanas brīdī. Tādu grūtniecību īpatsvars, kuru rezultātā piedzima vismaz viens dzīvs bērns ar nopietnu iedzimtu defektu, bija 6/69 (8,7%) ar adalimumabu ārstētām RA slimniece un 5/74 (6,8%) neārstētām sievietēm ar RA (nekoriģēta izredžu attiecība (*odds ratio*, OR): 1,31; 95% TI 0,38–4,52), kā arī 16/152 (10,5%) ar adalimumabu ārstētām sievietēm ar KS un 3/32 (9,4%) neārstētām sievietēm ar KS (nekoriģēta OR: 1,14; 95% TI 0,31–4,16). Koriģēta OR (ņemot vērā atšķirības novērošanas sākumā) bija 1,10 (95% TI 0,45–2,73) sievietēm ar RA un KS kopā. Sekundāro mērķa kritēriju – spontāna aborta, nelielu iedzimtu defektu, priekšlaicīgu dzemdību, izmēra piedzimšanas brīdī un nopietnu vai oportūnistisku infekciju sastopamība ar adalimumabu ārstētajām sievietēm un neārstētajām sievietēm būtiski neatšķīrās, un netika ziņots par nedzīvi dzimušiem bērniem vai ļaundabīgiem audzējiem. Datu interpretāciju var ietekmēt pētījuma metodoloģiskie ierobežojumi, tai skaitā mazais paraugkopas lielums un plānojums bez randomizēšanas.

Pētījumā ar pērtiķiem par toksisku ietekmi uz attīstību netika atklāti nekādi norādījumi par toksisku ietekmi uz mātīti, embriotoksicitāti vai teratogenitāti. Preklīniskie dati par toksisku adalimumaba ietekmi postnatālā periodā, nav pieejami (skatīt 5.3. apakšpunktu).

TNF- α inhibīcijas dēļ grūtniecības laikā adalimumabs var ietekmēt jaundzimušā normālās imūnās atbildes reakcijas. Adalimumabu grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja tas ir nepārprotami nepieciešams.

Ja sieviete grūtniecības laikā ārstēta ar adalimumabu, tas var šķērsot placentas barjeru un nonākt jaundzimušā serumā. Tā rezultātā šiem jaundzimušajiem var būt paaugstināts infekcijas risks. Dzīvu vakcīnu (piemēram, BCG vakcīnas) ievadīšana zīdaiņiem, kas *in utero* bijuši pakļauti adalimumaba ietekmei, nav ieteicama 5 mēnešus pēc pēdējās adalimumaba injekcijas mātei grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Ierobežota publicētajā literatūrā pieejamā informācija liecina, ka adalimumabs izdalās mātes pienā ļoti mazā koncentrācijā, un tā koncentrācija pienā ir 0,1% līdz 1% no līmeņa mātes serumā. Lietojot perorāli, G imūnglobulīna proteīni tiek pakļauti proteolīzei zarnās, un to biopieejamība ir zema. Ietekme ar krūti barotiem jaundzimušajiem/zīdaiņiem nav paredzama. Tādēļ Amsparity var lietot barošanas ar krūti periodā.

Fertilitāte

Preklīniskie dati par adalimumaba ietekmi uz fertilitāti nav pieejami.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Adalimumabam var būt neliela ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc Amsparity lietošanas iespējams vertigo un redzes traucējumi (skatīt 4.8 apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Adalimumabs tika pētīts 9506 pacientiem pivotālos kontrolētos un atklātos pētījumos līdz 60 mēnešiem vai ilgāk. Šajos pētījumos piedalījās reimatoīdā artrīta pacienti gan ar īslaicīgu, gan ilgstošu slimību, juvenīlo idiopātisko artrītu (poliartikulāro juvenīlo idiopātisko artrītu un ar entezītu saistīto artrītu), kā arī pacienti ar aksiālu spondiloartrītu (ankilozējošo spondilītu un aksiālu spondiloartrītu bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma), psoriātisku artrītu, Krona slimību, čūlaino kolītu, psoriāzi, *hidradenitis suppurativa* un uveītu. Pivotālos kontrolētos pētījumos piedalījās 6089 pacienti, kas kontrolētajā periodā saņēma adalimumabu, un 3801 pacients, kas saņēma placebo vai aktīvas salīdzinājuma zāles.

Procentuālais pacientu īpatsvars, kas pārtrauca ārstēšanu blakusparādību dēļ pivotālo pētījumu dubultmaskētās, placebo kontrolētās daļās, bija 5,9% pacientu, kas lietoja adalimumabu, un 5,4% ar kontroles zālēm ārstēto pacientu.

Biežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ir infekcijas (piemēram, nazofaringīts, augšējo elpceļu infekcija un sinusīts), reakcijas injekcijas vietā (eritēma, nieze, asiņošana, sāpes vai pietūkums), galvassāpes un skeleta-muskuļu sāpes.

Lietojot adalimumabu, ziņots par nopietnām blakusparādībām. TNF antagonisti, piemēram adalimumabs, ietekmē imūno sistēmu, un to lietošana var pavājināt organisma aizsargspējas pret infekcijām un vēzi.

Lietojot adalimumabu, ziņots par letālām un dzīvībai bīstamām infekcijām (tai skaitā sepsi, oportunistiskām infekcijām un tuberkulozi), un ziņots arī par HBV reaktivāciju un dažādām ļaundabīgām slimībām (tajā skaitā leikozī, limfomu un HSTCL).

Ziņots arī par nopietnām hematoloģiskām, neiroloģiskām un autoimūnām reakcijām. Tās ietver retus ziņojumus par pancitopēniju, aplastisko anēmiju, centrāliem un perifēriem demielinizējošiem

traucējumiem un ziņojumi par vilkēdi, ar vilkēdi saistītiem traucējumiem un Stīvensa-Džonsona sindromu.

Pediatriskā populācija

Kopumā bērniem blakusparādību biežums un veids bija līdzīgs tam, kāds novērots pieaugušiem pacientiem.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Tālāk sniegtais blakusparādību saraksts pamatojas uz klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas perioda pieredzi. 7. tabulā blakusparādības ir norādītas pa orgānu sistēmām un pēc sastopamības biežuma: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\text{no } \geq 1/100 \text{ līdz } < 1/10$); retāk ($\text{no } \geq 1/1000 \text{ līdz } < 1/100$), reti ($\text{no } \geq 1/10\,000 \text{ līdz } < 1/1000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to smaguma samazināšanās secībā. Norādīta biežākā sastopamība, kāda bijusi dažādu indikāciju gadījumā. OSK ailē pievienota zvaigznīte (*), ja sīkāka informācija atrodama citviet 4.3., 4.4. un 4.8. apakšpunktā.

7. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Blakusparādība
Infekcijas un infestācijas*	Ļoti bieži	Elpceļu infekcijas (tai skaitā dziļo un augšējo elpceļu infekcija, pneimonija, sinusīts, faringīts, nazofaringīts un herpesa vīrusa izraisīta pneimonija)
	Bieži	Sistēmiskas infekcijas (tai skaitā sepsis, kandidoze un gripa), zarnu trakta infekcijas (tai skaitā vīrusu izraisīts gastroenterīts), ādas un mīksto audu infekcijas (tai skaitā paronihija, celulīts, impetigo, nekrotizējošs fasciīts un <i>herpes zoster</i>), auss infekcijas, mutes dobuma infekcijas (tai skaitā <i>herpes simplex</i> , mutes dobuma herpesa un zobu infekcijas), dzimumceļu infekcijas (tai skaitā vulvovagināla sēnīšu infekcija), urīnceļu infekcijas (tai skaitā pielonefrīts), sēnīšu infekcijas, locītavu infekcijas
	Retāk	Neiroloģiskas infekcijas (arī vīrusu meningīts), oportūnistiskās infekcijas un tuberkuloze (tai skaitā kokcidiomikoze, histoplazmoze un <i>Mycobacterium avium complex</i> infekcija), bakteriālās infekcijas, acu infekcijas, divertikulīts ¹

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Blakusparādība
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)*	Bieži	Ādas vēzis, izņemot melanomu (tai skaitā bazālo šūnu karcinoma un plakanšūnu šūnu karcinoma), labdabīgs audzējs
	Retāk	Limfoma**, parenhimatoza orgāna audzējs (tai skaitā krūts vēzis, plaušu audzējs un vairogdziedzera audzējs), melanoma**
	Reti	Leikoze ¹
	Nav zināmi	Hepatospleniska T šūnu limfoma ¹ Merkela šūnu karcinoma (neiroendokrīna ādas karcinoma) ¹ , Kapoši sarkoma
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi*	Ļoti bieži	Leikopēnija (tai skaitā neitropēnija un agranulocitoze), anēmija
	Bieži	Leikocitoze, trombocitopēnija
	Retāk	Idiopātiska trombocitopēniskā purpura
	Reti	Pancitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi*	Bieži	Hipersensitivitāte, alerģijas (tai skaitā sezonāla alerģija)
	Retāk	Sarkoidoze ¹ , vaskulīts
	Reti	Anafilakse ¹
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts lipīdu līmenis
	Bieži	Hipokaliēmija, paaugstināts urīnskābes līmenis, patoloģisks nātrijs līmenis asinīs, hipokalcēmija, hiperglikēmija, hipofosfatēmija, dehidratācija
Psihiskie traucējumi	Bieži	Garastāvokļa svārstības (tai skaitā depresija), trauksme, bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi*	Ļoti bieži	Galvassāpes
	Bieži	Parestēzijas (tai skaitā hipoestēzija), migrēna, nervu saknīšu nospiedums
	Retāk	Akūti cerebrovaskulāri traucējumi ¹ , trīce, neiropātija
	Reti	Multiplā skleroze, demielinizējoši traucējumi (piemēram, redzes nerva neirīts, <i>Guillain-Barré</i> sindroms) ¹
Acu bojājumi	Bieži	Redzes traucējumi, konjunktivīts, blefarīts, acu pietūkums,
	Retāk	Diplopija
Ausu un labirinta bojājumi	Bieži	Vertigo

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Blakusparādība
	Retāk	Kurlums, tinīns
Sirds funkcijas traucējumi*	Bieži	Tahikardija
	Retāk	Miokarda infarkts ¹ , aritmija, sastrēguma sirds mazspēja
	Reti	Sirds apstāšanās
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Hipertensija, pietvīkums, hematoma
	Retāk	Aortas aneirisma, vaskulāra artēriju oklūzija, tromboflebīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības*	Bieži	Astma, aizdusa, klepus
	Retāk	Plaušu embolija ¹ , intersticiāla plaušu slimība, hroniska obstruktīva plaušu slimība, pneimonīts, izsvīdums pleiras telpā ¹
	Reti	Plaušu fibroze ¹
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Vēdera sāpes, slikta dūša un vemšana;
	Bieži	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana, dispepsija, gastroezofageālā atvīļņa slimība, sausais (Šēgrena) sindroms
	Retāk	Pankreatīts, disfāģija, sejas tūska
	Reti	Zarnu perforācija ¹
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi*	Ļoti bieži	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis
	Retāk	Holecistīts un holecistiāze, aknu steatoze, paaugstināts bilirubīna līmenis
	Reti	Hepatīts, B hepatīta reaktivācija ¹ , autoimūnais hepatīts ¹
	Nav zināmi	Aknu mazspēja ¹

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Blakusparādība
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Izsitumi (tai skaitā eksfoliatīvi izsitumi)
	Bieži	Psoriāzes pastiprināšanās vai pirmreizēja parādīšanās (arī palmoplantāra pustuloza psoriāze) ¹ , nātrene, asinsizplūdumi (tai skaitā purpura), dermatīts (tai skaitā ekzēma), onihoklāzija, hiperhidroze, alopēcija ¹ , nieze
	Retāk	Nakts svīšana, rēta
	Reti	<i>Erythema multiforme</i> ¹ , Stīvensa-Džonsona sindroms ¹ , angioedēma ¹ , ādas vaskulīts ¹ , lihenoida ādas reakcija ¹
	Nav zināmi	Dermatomiozīta simptomu pasliktināšanās ¹
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Skeleta un muskuļu sāpes
	Bieži	Muskuļu spazmas (tai skaitā paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs)
	Retāk	Rabdomiolīze, sistēmiska sarkanā vilkēde
	Reti	Vilkēdei līdzīgs sindroms ¹
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	Nieru darbības traucējumi, hematūrija
	Retāk	Niktūrija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Retāk	Erektīlā disfunkcija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā*	Ļoti bieži	Reakcija injekcijas vietā (tai skaitā eritēma injekcijas vietā)
	Bieži	Sāpes krūtīs, tūska, drudzis ¹
	Retāk	Iekaisums
Izmeklējumi*	Bieži	Asinsreces un asiņošanas traucējumi (tai skaitā pagarināts aktivizētā parciālā tromboplastīna laiks), pozitīvs autoantivielu tests (tai skaitā antiviēlas pret dubultspirāles DNS), paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs
	Nav zināmi	Ķermeņa masas pieaugums ²
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Bieži	Dzīšanas traucējumi

* sīkāka informācija atrodama citviet 4.3., 4.4. un 4.8. apakšpunktā.

** tai skaitā atklātie pētījumu turpinājumi.

1 ietverot datus no spontānajiem ziņojumiem.

2 vidējās ķermeņa masas izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, lietojot adalimumabu, bija robežās no 0,3 kg līdz 1,0 kg pieaugušo indikācijās, salīdzinot ar samazinājumu par -0,4 kg līdz pieaugumam par 0,4 kg, lietojot placebo, 4–6 mēnešu ārstēšanas periodā. Tika novērots arī ķermeņa masas pieaugums par 5–6 kg ilgtermiņa pētījumu pagarinājumos ar vidējo iedarbības ilgumu aptuveni 1–2 gadus bez kontroles grupas, īpaši pacientiem ar Krona slimību un čūlaino kolītu. Šīs ietekmes pamatā esošais mehānisms ir neskaidrs, bet tas varētu būt saistīts ar adalimumaba pretiekaisuma iedarbību.

Hidradenitis suppurativa

Drošuma profils pacientiem ar HS, kuri ārstēti ar adalimumabu reizi nedēļā, bija atbilstoši jau zināmajam adalimumaba drošuma profilam.

Uveīts

Drošuma profils pacientiem ar uveītu, kuri ārstēti ar adalimumabu reizi divās nedēļās, bija atbilstoši jau zināmajam adalimumaba drošuma profilam.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Reakcijas injekcijas vietā

Pivotālos kontrolētos pētījumos pieaugušajiem un bērniem 12,9% ar adalimumabu ārstēto pacientu radās reakcijas injekcijas vietā (apsārtums un/vai nieze, asiņošana, sāpes vai pietūkums) salīdzinājumā ar 7,2% pacientu, kas saņēma placebo vai aktīvas kontroles zāles. Reakciju dēļ injekcijas vietā zāļu lietošana parasti nebija jāpārtrauc.

Infekcijas

Pivotālos kontrolētos pētījumos pieaugušajiem un bērniem infekciju sastopamība bija 1,51 gadījums uz pacientgadu ar adalimumabu ārstētiem pacientiem un 1,46 gadījumi uz pacientgadu ar placebo un aktīvām kontroles zālēm ārstētiem pacientiem. Infekcijas pārsvarā bija nazofaringīts, augšējo elpceļu infekcijas, un sinusīts. Vairums pacientu pēc infekcijas beigām turpināja adalimumaba lietošanu.

Nopietnu infekciju sastopamība bija 0,04 gadījumi uz pacientgadu ar adalimumabu ārstētiem pacientiem un 0,03 gadījumi uz pacientgadu ar placebo un aktīvām kontroles zālēm ārstētiem pacientiem.

Kontrolētos un atklātos pētījumos pieaugušajiem un bērniem ar adalimumabu ziņots par nopietnām infekcijām (tai skaitā par letālām infekcijām, kas radās reti), piemēram, bija ziņojumi par tuberkulozi (tai skaitā miliāru un ārpusplaušu lokalizācijas) un invazīvām oportūnistiskām infekcijām (piemēram, diseminēta vai ārpusplaušu histoplazmoze, blastomikoze, kokcidioidomikoze, pneimocistoze, kandidoze, aspergiloze un listerioze). Vairums tuberkulozes gadījumu radās pirmajos astoņos mēnešos pēc ārstēšanas uzsākšanas un varētu liecināt par latentas slimības izpausmi.

Ļaundabīgi audzēji un limfoproliferatīvi traucējumi

249 pediatriem pacientiem ar kopējo 655,6 pacientgadu lietošanas pieredzi adalimumabu pētījumos pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu (poliartikulāro juvenīlo idiopātisko artrītu un ar entezītu saistītu artrītu) netika novēroti nekādi ļaundabīgi audzēji. Turklāt, 192 pediatriem pacientiem ar kopējo 498,1 pacientgada lietošanas pieredzi, adalimumaba pētījumos pediatriem pacientiem ar Krona slimību netika novēroti ļaundabīgi audzēji. 77 pediatriem pacientiem ar kopējo 80,0 pacientgadu lietošanas pieredzi, adalimumaba pētījumā pediatriem pacientiem ar hronisku perēkļaino psoriāzi, netika novēroti ļaundabīgi audzēji. Adalimumaba pētījumā pediatriem pacientiem ar čūlaino kolītu 93 pediatriem pacientiem ar 65,3 pacientgadu kopējo lietošanas pieredzi ļaundabīgi audzēji netika novēroti. 60 pediatriem pacientiem ar uveītu, kuriem adalimumabu pētījuma laikā šo zāļu iedarbības ilgums bija 58,4 pacientgadi, ļaundabīgi audzēji netika novēroti.

Pivotālo adalimumaba pētījumu pieaugušajiem vismaz 12 nedēļas ilgajās kontrolētajās daļās pacientiem ar vidēji smagu vai smagu, aktīvu reimatoīdo artrītu, ankilozējošo spondilītu, aksiālu spondiloartrītu bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma, psoriātisko artrītu, psoriāzi, *hidradenitis suppurativa*, Krona slimību un čūlaino kolītu un uveītu novērotais ļaundabīgo audzēju (izņemot limfomas un nemelanomas ādas vēzi) rādītājs (95% ticamības intervāls) bija 6,8 (4,4; 10,5) uz 1000 pacientgadiem 5291 ar adalimumabu ārstētajam pacientam salīdzinājumā ar 6,3 (3,4; 11,8) uz

1000 pacientgadiem 3444 kontrolgrupas pacientiem (ārstēšanas ilguma mediāna bija 4,0 mēneši adalimumaba lietotājiem un 3,8 mēneši kontrolgrupas pacientiem). Nemelanomas ādas vēža sastopamības rādītājs (95% ticamības intervāls) bija 8,8 (6,0; 13,0) uz 1000 pacientgadiem ar adalimumaba ārstētajiem pacientiem un 3,2 (1,3; 7,6) uz 1000 pacientgadiem kontrolgrupas pacientiem. No šiem ādas vēža gadījumiem plakanšūnu vēža rādītājs (95% ticamības intervāls) bija 2,7 (1,4; 5,4) uz 1000 pacientgadiem ar adalimumabu ārstētajiem pacientiem un 0,6 (0,1; 4,5) uz 1000 pacientgadiem kontrolgrupas pacientiem. Limfomas rādītājs (95% ticamības intervāls) bija 0,7 (0,2; 2,7) uz 1000 pacientgadiem ar adalimumabu ārstētajiem pacientiem un 0,6 (0,1; 4,5) uz 1000 pacientgadiem kontrolgrupas pacientiem.

Apvienojot šo klīnisko pētījumu kontrolētās daļas un notiekošos un pabeigtos atklātos pētījumu pagarinājumus, kuru ilguma mediāna ir aptuveni 3,3 gadi, piedaloties 6427 pacientiem un aptverot vairāk nekā 26 439 terapijas pacientgadu, novērotais ļaundabīgo audzēju rādītājs, izņemot limfomas un nemelanomas ādas vēža gadījumus, ir aptuveni 8,5 uz 1000 pacientgadiem. Novērotais nemelanomas ādas vēža rādītājs ir aptuveni 9,6 gadījumi uz 1000 pacientgadiem un novērotais limfomu rādītājs ir aptuveni 1,3 uz 1000 pacientgadiem.

Pēcreģistrācijas lietošanas pieredzē no 2003. gada janvāra līdz 2010. gada decembrim, galvenokārt pacientiem ar reimatoīdo artrītu, spontāni ziņotais ļaundabīgo audzēju rādītājs ir aptuveni 2,7 uz 1000 terapijas pacientgadiem. Spontāni ziņotie nemelanomas ādas vēža un limfomas rādītāji ir attiecīgi aptuveni 0,2 un 0,3 uz 1000 terapijas pacientgadiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pēcreģistrācijas laikā saņemti ziņojumi par retiem hepatospleniskas T šūnu limfomas gadījumiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Autoantivielas

Pacientiem I–V reimatoīdā artrīta pētījumos vairākas reizes dažādos laikos seruma paraugos pārbaudīja autoantivielas. Šajos pētījumos 11,9% ar adalimumabu ārstēto pacientu un 8,1% ar placebo un aktīvām kontroles zālēm ārstēto pacientu, kuriem sākotnēji bija negatīvi antinukleāro antivielu titri, 24. nedēļā bija pozitīvi titri. Diviem no 3441 ar adalimumabu ārstētiem pacientiem visos reimatoīdā artrīta un psoriātiskā artrīta pētījumos attīstījās klīniskas pazīmes, kas liecināja par tikko radušos vilkēdei līdzīgu sindromu. Pēc terapijas pārtraukšanas pacientu stāvoklis uzlabojās. Nevienam pacientam neradās vilkēdes nefrīts vai centrālās nervu sistēmas simptomi.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Kontrolētos 3. fāzes pētījumos ar adalimumabu ārstētiem reimatoīdā un psoriātiskā artrīta pacientiem ar novērošanas periodu no 4 līdz 104 nedēļām, ALAT paaugstināšanās $\geq 3 \times \text{NAR}$ (normas augšējā robeža) bija 3,7% ar adalimumabu ārstēto pacientu un 1,6% ar kontroles zālēm ārstēto pacientu.

Kontrolētos 3. fāzes pētījumos ar adalimumabu ārstētiem poliartikulāra juvenīla idiopātiska artrīta pacientiem, kuri bija 4–17 gadus veci, un ar entezītu saistīta artrīta pacientiem, kuri bija 6–17 gadus veci, ALAT paaugstinājās $\geq 3 \times \text{NAR}$ 6,1% ar adalimumabu ārstēto pacientu un 1,3% ar kontroles zālēm ārstēto pacientu. Vairums ALAT paaugstināšanās gadījumu radās, vienlaicīgi lietojot metotreksātu. Neviens ALAT paaugstināšanās gadījums $\geq 3 \times \text{NAR}$ neradās 3. fāzes pētījumā ar adalimumabu ārstētiem poliartikulāra juvenīla idiopātiska artrīta pacientiem vecumā no 2 līdz < 4 gadiem.

Kontrolētos 3. fāzes pētījumos ar adalimumabu ārstētiem Krona slimības un čūlainā kolīta pacientiem ar novērošanas periodu no 4 līdz 52 nedēļām, ALAT paaugstināšanās $\geq 3 \times \text{NAR}$ radās 0,9% ar adalimumabu ārstēto pacientu un 0,9% ar kontroles zālēm ārstēto pacientu.

Adalimumaba 3. fāzes pētījumos pediatriem pacientiem ar Krona slimību, kas izvērtēja efektivitāti un drošumu divām no ķermeņa masas atkarīgu devu balstītas terapijas shēmu pēc indukcijas terapijas (kas pielāgota pēc ķermeņa masas) līdz pat 52 terapijas nedēļām, ALAT paaugstināšanās $\geq 3 \times \text{NAR}$ bija 2,6% (5/192) pacientu, no kuriem 4 sākotnēji vienlaicīgi saņēma arī imūnsupresantus.

Kontrolētos 3. fāzes pētījumos ar adalimumabu ārstētiem perēkļainās psoriāzes pacientiem ar novērošanas periodu 12 līdz 24 nedēļas, ALAT paaugstināšanās $\geq 3 \times \text{NAR}$ bija 1,8% ar adalimumabu ārstēto pacientu un 1,8% ar kontroles zālēm ārstēto pacientu.

Neviens ALAT paaugstināšanās gadījums $\geq 3 \times \text{NAR}$ neradās 3. fāzes pētījumā ar adalimumabu pediatriiskajiem pacientiem ar perēkļaino psoriāzi.

Kontrolētos pētījumos ar adalimumabu ārstētiem (sākotnējā deva 160 mg 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā, un pēc tam sākot no 4. nedēļas 40 mg reizi nedēļā), *hidradenitis suppurativa* pacientiem ar novērošanas periodu 12 līdz 16 nedēļas, ALAT paaugstināšanās $\geq 3 \times \text{NAR}$ bija 0,3% ar adalimumabu ārstēto pacientu un 0,6% ar kontroles zālēm ārstēto pacientu.

Kontrolētos pētījumos ar adalimumabu ārstētiem (sākotnējā deva 80 mg 0. nedēļā ar sekojošu 40 mg devu reizi divās nedēļās, sākot ar 1. nedēļu) pieaugušiem uveīta pacientiem līdz pat 80 nedēļām ar lietošanas laika mediānu 166,5 dienas un 105,0 dienas attiecīgi adalimumaba un kontroles grupā ALAT paaugstināšanās $\geq 3 \times \text{NAR}$ bija 2,4% ar adalimumabu ārstēto pacientu un 2,4% ar kontroles zālēm ārstēto pacientu.

Kontrolētā 3. fāzes adalimumaba pētījumā pediatriiskiem pacientiem ar čūlaino kolītu ($n = 93$), lai novērtētu katru otro nedēļu ($n = 31$) lietotas 0,6 mg/kg balstdevas (maksimālā deva 40 mg) un katru nedēļu ($n = 32$) lietotas 0,6 mg/kg balstdevas (maksimālā deva 40 mg), ko lietoja pēc ķermeņa masai pielāgotas 2,4 mg/kg indukcijas devas (maksimālā deva 160 mg) 0. un 1. nedēļā un 1,2 mg/kg (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā ($n = 63$) vai pēc 2,4 mg/kg indukcijas devas (maksimālā deva 160 mg) 0. nedēļā, placebo 1. nedēļā un 1,2 mg/kg (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā ($n = 30$), efektivitāti un drošumu, ALAT paaugstināšanās $\geq 3 \times \text{NAR}$ tika novērota 1,1% (1/93) pacientu.

Klīniskajos pētījumos visu indikāciju pacientiem ALAT paaugstināšanās bija asimptomātiska, vairumā gadījumu īslaicīga un turpinot ārstēšanu – izzuda. Tomēr pēcreģistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par aknu mazspēju, kā arī par mazāk smagiem aknu darbības traucējumiem, kas var izraisīt aknu mazspēju, piemēram, hepatītu, tai skaitā autoimūno hepatītu, pacientiem, kuri saņēma adalimumabu.

Vienlaicīga ārstēšana ar azatioprīnu/6-merkaptopurīnu

Krona slimības pētījumos pieaugušiem pacientiem, augstāka incidence ar ļaundabīgām un ar smagām infekcijām saistītām blakusparādībām tika konstatēta, ārstējot ar adalimumaba un azatioprīna/6-merkaptopurīna kombināciju, salīdzinot tikai ar adalimumaba terapiju.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#).

4.9. Pārdozēšana

Klīniskos pētījumos nenovēroja devu ierobežojošu toksicitāti. Augstākais pārbaudītais devu līmenis bija daudzkārtējās, intravenozas 10 mg/kg devas, kas ir aptuveni 15 reizu vairāk nekā ieteicamā deva.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, audzēja nekrozes faktora alfa (TNF- α) inhibitori. ATĶ kods: L04AB04.

Amsparity ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

Darbības mehānisms

Adalimumabs specifiski saistās pie TNF un neitralizē TNF bioloģisko darbību, bloķējot tā mijiedarbību ar p55 un p75 šūnu virsmas TNF receptoriem.

Adalimumabs arī modulē bioloģisko atbildes reakciju, ko inducē vai regulē TNF, tai skaitā adhēzijas molekulu, kas nosaka leikocītu migrāciju (ELAM-1, VCAM-1 un ICAM-1 ar IC₅₀ 0,1–0,2 nM), daudzuma izmaiņas.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pēc ārstēšanas ar adalimumabu pacientiem ar reimatoīdo artrītu novēroja strauju akūtās fāzes iekaisuma mediatoru (C reaktīvā olbaltuma (CRO) un eritrocītu grimšanas ātruma (EGĀ)) un seruma citokīnu (IL-6) līmeņa pazemināšanos salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni. Pēc adalimumaba ievadīšanas pazeminājās arī matricas metālproteināžu (MMP-1 un MMP-3) līmenis serumā. Šīs metālproteināzes rada audu remodelāciju, izraisot skrimšļu sabrukšanu. Ar adalimumabu ārstētiem pacientiem parasti uzlabojās hroniska iekaisuma hematoloģiskie rādītāji.

Pēc ārstēšanās ar adalimumabu pacientiem ar poliartrikulāri juvenīlo idiopātisko artrītu, Krona slimību, čūlaino kolītu un *hidradenitis suppurativa* tika novērota arī strauja C reaktīvā olbaltuma līmeņa pazemināšanās. Pacientiem ar Krona slimību tika novērota arī iekaisuma marķieru izdalošo šūnu skaita samazināšanās zarnās, tai skaitā ievērojama TNF- α ekspresijas samazināšanās. Endoskopiskos pētījumos par zarnu gļotādu pierādīta gļotādas atveseļošanās ar adalimumabu ārstētiem pacientiem.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Reimatoīdais artrīts

Adalimumabs tika pētīts vairāk nekā 3000 pacientiem visos reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos. Adalimumaba efektivitāte un drošums tika vērtēta piecos randomizētos, dubultmaskētos un labi kontrolētos pētījumos. Daži pacienti tika ārstēti līdz pat 120 mēnešiem.

RA pētījumā I pārbaudīja 271 pacientu ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kas bija ≥ 18 gadus veci un kuriem iepriekš bija neefektīva terapija ar vismaz vienu slimību modificējošu pretreimatisma līdzekli un metotreksāts 12,5–25 mg devā (10 mg, ja bija metotreksāta nepanesamība) katru nedēļu nebija pietiekami efektīvs, un kuriem metotreksāta deva bija nemainīgi 10–25 mg reizi nedēļā. 20, 40 vai 80 mg adalimumaba devas vai placebo ievadīja katru otro nedēļu 24 nedēļas.

RA pētījumā II pārbaudīja 544 pacientus ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kas bija ≥ 18 gadus veci un kuriem iepriekš bija neefektīva terapija ar vismaz vienu slimību modificējošu pretreimatisma līdzekli. 20 vai 40 mg adalimumaba devas ievadīja subkutānas injekcijas veidā katru otro nedēļu un placebo alternatīvajās nedēļās vai katru nedēļu 26 nedēļas; placebo ievadīja katru nedēļu tikpat ilgi. Citu slimību modificējošu pretreimatisma līdzekļu lietošana nebija atļauta.

RA pētījumā III pārbaudīja 619 pacientus ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kas bija ≥ 18 gadus veci un kuriem bija neefektīva atbildes reakcija uz metotreksāta 12,5–25 mg devām vai bija 10 mg metotreksāta (reizi nedēļā) nepanesamība. Šajā pētījumā bija trīs grupas. Pirmā saņēma placebo injekcijas katru nedēļu 52 nedēļas. Otrā saņēma 20 mg adalimumabu katru nedēļu 52 nedēļas. Trešā grupa saņēma 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu ar placebo injekcijām alternatīvajās nedēļās. Pēc pirmo 52 pētījuma nedēļu pabeigšanas, 457 pacienti pētījuma atklātajā pagarinājuma fāzē saņēma 40 mg adalimumaba/MTX katru otro nedēļu līdz 10 gadiem ilgi.

RA pētījumā IV primāri vērtēja drošumu 636 pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kas bija ≥ 18 gadus veci. Pacienti drīkstēja būt gan tādi, kas iepriekš nav saņēmuši slimību modificējošu pretreimatisma līdzekli, gan tādi, kas turpināja lietot reimatoloģisku terapiju, ja vien terapija bija stabila vismaz 28 dienas. Šī terapija bija metotreksāts, leflunomīds, hidroksihlorohīns, sulfasalazīns un/vai zelta sāļi. Pacienti tika randomizēti grupās, kas saņēma vai nu 40 mg adalimumaba, vai placebo katru otro nedēļu 24 nedēļas ilgi.

RA pētījumā V tika vērtēti 799 iepriekš ar metotreksātu neārstēti pieauguši pacienti ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu agrīnā stadijā (vidējais slimības ilgums nepārsniedza 9 mēnešus). Šajā pētījumā tika vērtēta reimatoīdā artrīta locītavu bojājuma pazīmju un simptomu un progresēšanas ātruma samazināšanas efektivitāte pēc 104 nedēļām, lietojot katru otro nedēļu 40 mg adalimumaba/metotreksāta kombinācijas terapiju, 40 mg adalimumaba monoterapiju, lietojot to katru otro nedēļu, un metotreksāta monoterapiju. Pēc pirmo 104 pētījuma nedēļu pabeigšanas, 497 pacienti pētījuma atklātajā pagarinātajā fāzē saņēma 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu līdz 10 gadiem ilgi.

Primārais mērķa kritērijs RA pētījumā I, II un III un sekundārais mērķa kritērijs RA pētījumā IV bija procentuālais pacientu īpatsvars, kas sasniedza ACR 20 atbildes reakciju 24. vai 26. nedēļā. RA pētījumā V primārais mērķa kritērijs bija procentuālais pacientu īpatsvars, kas sasniedza ACR 50 atbildes reakciju 52. nedēļā. III un IV pētījumā bija papildu primārie mērķa kritēriji pēc 52 nedēļām – slimības progresēšanas aizkavēšanās (noteikta pēc rentgenogrammas rezultātiem). RA pētījumā III primārais mērķa kritērijs bija arī dzīves kvalitātes izmaiņas.

ACR atbildes reakcija

Procentuālais ar adalimumabu ārstēto pacientu skaits, kas sasniedza ACR 20, 50 un 70 atbildes reakciju, RA pētījumā I, II un III bija vienāds. Rezultāti, lietojot 40 mg devu katru otro nedēļu, ir apkopoti 8. tabulā.

8. tabula. ACR atbildes reakcijas placebo kontrolētos pētījumos (procentuālais pacientu īpatsvars)

Atbildes reakcija	RA pētījums I ^{a**}		RA pētījums II ^{a**}		RA pētījums III ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c n = 60	Adalimumab s ^b /MTX ^c n = 63	Placebo n = 110	Adalimumabs ^b n = 113	Placebo /MTX ^c n = 200	Adalimumabs ^b /MTX ^c n = 207
ACR 20						
6 mēneši	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 mēneši	NZ	NZ	NZ	NZ	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 mēneši	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 mēneši	NZ	NZ	NZ	NZ	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 mēneši	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 mēneši	NZ	NZ	NZ	NZ	4,5%	23,2%

^a RA pētījumā I pēc 24 nedēļām, RA pētījumā II pēc 26 nedēļām un RA pētījumā III pēc 24 un 52 nedēļām.

^b 40 mg adalimumaba, ievadot katru otro nedēļu.

^c MTX = metotreksāts.

** p < 0,01; adalimumabs, salīdzinot ar placebo

RA pētījumos I–IV visas individuālās ACR atbildes reakcijas kritēriju sastāvdaļas (jutīgo un pietūkušo locītavu skaits, ārsta un pacienta vērtējums par slimības aktivitāti un sāpēm, darba spēju zuduma indeksa (HAQ) punkti un CRO (mg/dl) rādītāji) pēc 24 vai 26 nedēļām salīdzinājumā ar placebo uzlabojās. RA pētījumā III šī uzlabošanās saglabājās 52 nedēļas.

Atklātā RA III pētījuma pagarinājumā vairumam pacientu, kuriem bija ACR atbildes reakcija, tā saglabājās, novērojot tos līdz 10 gadiem. No 207 pacientiem, kas tika randomizēti adalimumaba 40 mg saņemšanai katru otro nedēļu, 114 turpināja lietot adalimumabu 40 mg katru otro nedēļu 5 gadus ilgi. No šiem pacientiem 86 (75,4%) bija ACR 20 atbildes reakcija, 72 pacientiem (63,2%) bija ACR 50 atbildes reakcija un 41 pacientam (36%) bija ACR 70 atbildes reakcija. No 207 pacientiem 81 turpināja lietot adalimumabu 40 mg katru otro nedēļu 10 gadus ilgi. No šiem pacientiem 64 (79,0%) bija ACR 20 atbildes reakcija, 56 pacientiem (69,1%) bija ACR 50 atbildes reakcija un 43 pacientiem (53,1%) bija ACR 70 atbildes reakcija.

RA pētījumā IV ACR 20 atbildes reakcija adalimumabu un standarta aprūpi saņēmušajiem pacientiem bija statistiski labāka nekā pacientiem, kas saņēma placebo un standarta aprūpi ($p < 0,001$).

RA pētījumos I–IV ar adalimumabu ārstētie pacienti sasniedza statistiski nozīmīgu ACR 20 un 50 atbildes reakciju salīdzinājumā ar placebo jau 1–2 nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas.

RA pētījumā V ar agrīnas stadijas reimatoīdā artrīta pacientiem, kuri iepriekš nebija ārstēti ar metotreksātu, kombinēta terapija ar adalimumabu un metotreksātu pēc 52 nedēļām izraisīja ātrāku un nozīmīgi labāku ACR atbildes reakciju nekā metotreksāta monoterapija un adalimumaba monoterapija, un pēc 104 nedēļām atbildes reakcija bija saglabājusies (skatīt 9. tabulu).

9. tabula. ACR atbildes reakcijas RA pētījumā V (procentuālais pacientu īpatsvars)

Atbildes reakcija	MTX n = 257	Adalimumab s n = 274	Adalimumabs/MT X n = 268	p vērtība ^a	p vērtība ^b	p vērtība ^c
ACR 20						
52. nedēļa	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
104. nedēļa	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
52. nedēļa	45,9%	41,2%	61,6%	< 0,001	< 0,001	0,317
104. nedēļa	42,8%	36,9%	59,0%	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
52. nedēļa	27,2%	25,9%	45,5%	< 0,001	< 0,001	0,656
104. nedēļa	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864

^a p vērtība iegūta no metotreksāta monoterapijas un adalimumaba/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot *Mann-Whitney* U testu.

^b p vērtība iegūta no adalimumaba monoterapijas un adalimumaba/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot *Mann-Whitney* U testu.

^c p vērtība iegūta no adalimumaba monoterapijas un metotreksāta monoterapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot *Mann-Whitney* U testu.

Atklātā RA pētījuma V pagarinājumā ACR atbildes reakcijas rādītāji saglabājās, novērojot pacientus līdz 10 gadiem. No 542 pacientiem, kas tika randomizēti adalimumaba 40 mg saņemšanai katru otro nedēļu, 170 turpināja lietot adalimumabu 40 mg katru otro nedēļu 10 gadus ilgi. No šiem pacientiem 154 (90,6%) bija ACR 20 atbildes reakcija, 127 pacientiem (74,7%) bija ACR 50 atbildes reakcija un 102 pacientam (60,0%) bija ACR 70 atbildes reakcija.

52. nedēļā 42,9% pacientu, kuri saņēma kombinēto adalimumaba/metotreksāta terapiju, sasniedza klīnisku remisiju ($\text{DAS28 (CRO)} < 2,6$) salīdzinājumā ar 20,6% pacientu, kuri saņēma metotreksāta monoterapiju, un 23,4% pacientu, kuri saņēma adalimumaba monoterapiju. Kombinētā adalimumaba/metotreksāta terapija bija klīniski un statistiski pārāka par metotreksātu ($p < 0,001$) un adalimumaba monoterapiju ($p < 0,001$), sasniedzot zemu slimības aktivitātes līmeni pacientiem ar nesen diagnosticētu vidēji smagu vai smagu reimatoīdo artrītu. Atbildes reakcija abās monoterapijas grupās bija līdzīga ($p = 0,447$). No 342 pacientiem, kas sākotnēji bija randomizēti adalimumaba monoterapijai vai kombinētajai adalimumaba/metotreksāta terapijai un kas tika iesaistīti atklātajā pētījuma pagarinājumā, 171 pacients pabeidza 10 gadu ārstēšanu ar adalimumabu. No šiem pacientiem 109 (63,7%) pēc 10 gadu ārstēšanas, tika ziņots par remisiju.

Radiogrāfiskās izmaiņas

RA pētījumā III pacientiem, kuri saņēma adalimumabu un vidējais slimības ilgums ar reimatoīdo artrītu bija apmēram 11 gadu, locītavu strukturālo bojājumu noteica radiogrāfiski un novērtēja kā izmaiņas starp kopējo modificēto *Sharp* skalas punktu skaitu (*Total Sharp Score*, TSS) un tās komponentiem, eroziju skalas punktu skaitu un locītavas spraugas sašaurināšanās punktu skaitu. Pēc 6 un 12 mēnešiem adalimumaba/metotreksāta pacientiem tika konstatēts, ka locītavu izmaiņas radiogrāfiski ir progresējušas ievērojami mazāk nekā pacientiem, kuri saņēma tikai metotreksātu (skatīt 10. tabulu).

Atvērtā pagarinātās fāzes RA pētījumā III strukturālo bojājumu progresijas pakāpes mazināšanās pacientu apakšgrupā turpinās 8 un 10 gadus. Pēc 8 gadiem radiogrāfiski tika izmeklēts 81 no 207 pacientiem, kuri sākotnēji tika ārstēti ar 40 mg adalimumabu katru otro nedēļu. No šiem pacientiem 48 nekonstatēja strukturālo bojājumu progresēšanu, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, to izsakot ar mTSS izmaiņu, kas ir 0,5 vai mazāka. Pēc 10 gadiem radiogrāfiski tika izmeklēti 79 no 207 pacientiem, kuri sākotnēji tika ārstēti ar 40 mg adalimumabu katru otro nedēļu. No šiem pacientiem 40 nekonstatēja strukturālo bojājumu progresēšanu, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, to izsakot ar mTSS izmaiņu, kas ir 0,5 vai mazāka.

10. tabula. Radiogrāfiskās vidējās izmaiņas RA pētījumā III 12 mēnešu laikā

	Placebo /MTX ^a	Adalimumabs/ MTX 40 mg katru otro nedēļu	Placebo/MTX- adalimumabs/MTX (95% ticamības intervāls ^b)	p-vērtība
Kopējais <i>Sharp</i> skalas punktu skaits	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
Eroziju skalas punktu skaits	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
LSS (JSN) ^d punktu skaits	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^a metotreksāts.

^b 95% ticamības intervāls punktu skaita atšķirībām starp metotreksātu un adalimumabu.

^c pamatots ar kategoriju analīzi.

^d Locītavas spraugas sašaurināšanās.

RA pētījumā V strukturālo locītavu bojājumu vērtēja radiogrāfiski un izteica kā modificēto kopējo *Sharp* skalas punktu skaita pārmaiņu (skatīt 11. tabulu).

11. tabula. Radiogrāfiskās vidējās izmaiņas 52. nedēļā RA pētījumā V

	MTX n = 257 (95% ticamības intervāls)	Adalimumabs n = 274 (95% ticamības intervāls)	Adalimumabs/ MTX n = 268 (95% ticamības intervāls)	p vērtība ^a	p vērtība ^b	p vērtība ^c
Kopējais <i>Sharp</i> skalas punktu skaits	5,7 (4,2–7,3)	3,0 (1,7–4,3)	1,3 (0,5–2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001

	MTX n = 257 (95% ticamības intervāls)	Adalimumabs n = 274 (95% ticamības intervāls)	Adalimumabs/ MTX n = 268 (95% ticamības intervāls)	p vērtība^a	p vērtība^b	p vērtība^c
Eroziju skalas punktu skaits	3,7 (2,7–4,7)	1,7 (1,0–2,4)	0,8 (0,4–1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN punktu skaits	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 vērtība iegūta no metotreksāta monoterapijas un adalimumaba/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot *Mann-Whitney* U testu.

^b p vērtība iegūta no adalimumaba monoterapijas un adalimumaba/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot *Mann-Whitney* U testu.

^c p vērtība iegūta no adalimumaba monoterapijas un metotreksāta monoterapijas atbilstošu pāru salīdzinājuma, izmantojot *Mann-Whitney* U testu.

Pēc 52 un 104 ārstēšanas nedēļām procentuālais pacientu īpatsvars, kurai nebija slimības progresēšanas (modificētā kopējā *Sharp* skalas punktu skaita izmaiņa no sākotnējā stāvokļa $\leq 0,5$), adalimumaba/metotreksāta kombinētas terapijas gadījumā (attiecīgi 63,8% un 61,2%) bija nozīmīgi lielāks nekā metotreksāta monoterapijas (attiecīgi 37,4% un 33,5%) un adalimumaba monoterapijas gadījumā (attiecīgi 50,7%, $p < 0,002$ un 44,5%, $p < 0,001$).

Atklātā RA pētījuma V pagarinājumā pacientiem, kas sākotnēji bija randomizēti metotreksāta monoterapijai, adalimumaba monoterapijai un adalimumaba/metotreksāta kombinētai terapijai, modificētā kopējā *Sharp* skalas punktu skaita vidējās izmaiņas pēc 10 gadiem, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, bija attiecīgi 10,8; 9,2 un 3,9. Pacientu daļa, kuriem neuzrādīja radiogrāfisku progresēšanu, attiecīgi bija 31,3%, 23,7% un 36,7%.

Dzīves kvalitāte un fiziskās funkcijas

Visos četros adekvātos un labi kontrolētos pētījumos ar veselību saistīto dzīves kvalitāti un fiziskās funkcijas vērtēja, izmantojot Veselības vērtējuma aptaujas (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ) darba spēju zuduma indeksu, kas RA pētījumā III bija iepriekš noteiktais primārais mērķa kritērijs 52. nedēļā. Visas adalimumaba devas/shēmas visos četros pētījumos nodrošināja statistiski nozīmīgi labāku HAQ darba spēju zuduma indeksa uzlabošanos no sākotnējā stāvokļa līdz 6. mēnesim salīdzinājumā ar placebo un RA pētījumā III tādu pašu rezultātu konstatēja 52. nedēļā. Īsa veida veselības pārskata (SF-36) rezultāti par visām adalimumaba devām/shēmām visos četros pētījumos apstiprina šos rezultātus. 40 mg devai katru otro nedēļu bija statistiski nozīmīgs fiziskās komponentes apkopojuma (PCS) punktu skaits, kā arī statistiski nozīmīgs sāpju un vitalitātes sfēras punktu skaits. Statistiski nozīmīga noguruma mazināšanās, kas noteikta ar funkcionālu hroniskas slimības terapijas novērtējumu (*functional assessment of chronic illness therapy*, FACIT), punktu skaits bija visos trijos pētījumos, kuros tas tika vērtēts (RA pētījumi I, III, IV).

RA pētījumā III vairumam pacientu, kuriem tika sasniegta fizikālo funkciju uzlabošanās un kuri turpināja ārstēšanu, uzlabošanās tika novērota visa pētījuma atvērtās fāzes laikā līdz pat 520. nedēļai (120 mēnešiem). Dzīves kvalitātes uzlabošanās tika mērīta līdz 156. nedēļai (36 mēnešiem), un šajā laikā tās paaugstināšanās saglabājās.

RA pētījumā V HAQ darba spēju zuduma indeksa un SF-36 fiziskā komponentes uzlabošanās 52. nedēļā, kas saglabājās līdz 104. nedēļai, adalimumaba/metotreksāta kombinētas terapijas gadījumā bija lielāka ($p < 0,001$) nekā metotreksāta monoterapijas un adalimumaba monoterapijas gadījumā. No 250 pacientiem, kas pabeidza pētījuma atklāto pagarinājumu, fiziskās funkcijas uzlabošanās saglabājās visos 10 ārstēšanās gados.

Aksiāls spondiloartrīts

Ankilozējošais spondilīts (AS)

Adalimumaba 40 mg lietošanu katru otro nedēļu vērtēja 393 pacientiem divos randomizētos, 24 nedēļu, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos pacientiem, kuriem bija aktīvs ankilozējošais spondilīts (vidējais sākotnējais slimības aktivitātes rādītājs [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* – BASDAI] visās grupās bija 6,3) un bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz standarta terapiju. 79 (20,1%) pacienti tika vienlaicīgi ārstēti ar slimību modificējošām pretreimatisma zālēm un 37 (9,4%) pacienti ar glikokortikoidiem. Pēc maskētā perioda bija atklātais periods, kad pacienti saņēma 40 mg adalimumabu katru otro nedēļu subkutāni vēl 28 nedēļas. Pētāmās personas (n = 215; 54,7%), kuras 12., 16. vai 20. nedēļā nesasniedza ASAS 20, saņēma agrīnas izstāšanās nemaskētu adalimumabu 40 mg katru otro nedēļu subkutāni un pēc tam tika ārstētas kā tādas, kurām dubultmaskētājās statistikas analīzēs nav atbildes reakcijas.

Lielāka AS pētījuma I rezultāti ar 315 pacientiem parādīja statistiski nozīmīgu ankilozējošā spondilīta pazīmju un simptomu mazināšanos pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu, salīdzinot ar placebo. Pirmo reizi nozīmīgu atbildes reakciju novēroja 2. nedēļā, un tā saglabājās 24 nedēļas (12. tabula).

12. tabula. Efektivitātes atbildes reakcijas placebo kontrolētā AS pētījumā – I pētījumā pazīmju un simptomu mazināšanās

Atbildes reakcija	Placebo N = 107	Adalimumabs N = 208
ASAS ^a 20		
2. nedēļa	16%	42%***
12. nedēļa	21%	58%***
24. nedēļa	19%	51%***
ASAS 50		
2. nedēļa	3%	16%***
12. nedēļa	10%	38%***
24. nedēļa	11%	35%***
ASAS 70		
2. nedēļa	0%	7%**
12. nedēļa	5%	23%***
24. nedēļa	8%	24%***
BASDAI ^b 50		
2. nedēļa	4%	20%***
12. nedēļa	16%	45%***
24. nedēļa	15%	42%***

***, ** Statistiski nozīmīgi ar $p < 0,001$, $< 0,01$, visiem salīdzinājumiem starp adalimumabu un placebo 2., 12. un 24. nedēļā.

^a Novērtējums ankilozējošā spondilīta gadījumā.

^b *Bath* ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes indekss.

Ar Adalimumabu ārstētajiem pacientiem 12. nedēļā bija nozīmīgi lielāka uzlabošanās, kas saglabājās līdz 24. nedēļai gan pēc SF-36, gan Ankilozējošā spondilīta dzīves kvalitātes aptaujas (*Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire* – ASQoL).

Līdzīgas tendences (visas nebija statistiski nozīmīgas) novēroja mazākā randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā AS pētījumā II 82 pieaugušiem pacientiem ar aktīvu ankilozējošo spondilītu.

Aksiāls spondiloartrīts bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma

Adalimumaba drošums un efektivitāte tika vērtēti divos randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos pacientiem ar radiogrāfiski neapstiprinātu aksiālu spondiloartrītu (nr-axSpA).

Pētījumā nr-axSpA I tika vērtēti pacienti ar aktīvu nr-axSpA. Pētījums nr-axSpA II bija pētījums par ārstēšanas pārtraukšanu pacientiem ar aktīvu nr-axSpA, kuri bija sasnieguši remisiju adalimumaba terapijas atklātajā fāzē.

Pētījums nr-axSpA I

Pētījumā nr-axSpA I adalimumaba 40 mg lietošanu vienu reizi divās nedēļās vērtēja vienā randomizētā, 12 nedēļu ilgā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā 185 pacientiem ar aktīvu nr-axSpA (vidējais sākotnējais slimības aktivitātes punktu skaits [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* – BASDAI] bija 6,4 pacientiem, kurus ārstēja ar adalimumabu, un 6,5 tiem, kas saņēma placebo), kuriem bija neatbilstoša atbildes reakcija uz ≥ 1 NPL vai to nepanesība vai kontrindikācijas.

Sākotnējā stāvoklī 33 (18%) pacienti vienlaicīgi tika ārstēti ar slimību modificējošām pretreimatisma zālēm un 146 (79%) pacienti ar NPL. Dubultmaskētam periodam sekoja atklāts periods, kura laikā pacienti subkutāni vēl pat 144 nedēļas saņēma 40 mg adalimumabu vienu reizi divās nedēļās. Rezultāti 12. nedēļā liecināja par aktīva nr-axSpA pazīmju un simptomu statistiski nozīmīgu mazināšanos pacientiem, kas tika ārstēti ar adalimumabu, salīdzinot ar placebo (13. tabula).

13. tabula. Efektivitātes atbildes reakcija placebo kontrolētā pētījumā nr-axSpA I

Dubultmaskēts Atbildes reakcija 12. nedēļā	Placebo N = 94	Adalimumabs N = 91
ASAS ^a 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS daļēja remisija	5%	16%*
BASDAI ^b 50	15%	35%**
ASDAS ^{c,d,e}	-0,3	-1,0***
ASDAS neaktīva slimība	4%	24%***
hs-CRP ^{d,f,g}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^h MRI krustu kaula un zarnkaula locītavas ^{d,i}	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI mugurkauls ^{d,j}	-0,2	-1,8**

^a ASAS = Starptautiskās spondiloartrīta biedrības kritēriju vērtējums.

^b Bath ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes indekss.

^c Ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes skala.

^d vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli.

^e n = 91 placebo un n = 87 adalimumabs.

^f hs-CRP = augstas jutības C reaktīvais proteīns (mg/l).

^g n = 73 placebo un n = 70 adalimumabs.

^h Kanādas spondiloartrīta izpētes konsorcijs.

ⁱ n = 84 placebo un adalimumabs.

^j n = 82 placebo un n = 85 adalimumabs.

***, **, * Statistiski nozīmīga vērtība ar $p < 0,001$, $< 0,01$ un $< 0,05$ visos adalimumaba un placebo salīdzinājumos.

Atklātā pagarinājumā pazīmju un simptomu uzlabošanās, lietojot adalimumaba terapiju, saglabājās līdz 156. nedēļai.

Iekaisuma inhibīcija

Ar adalimumabu ārstētajiem pacientiem saglabājās būtiska iekaisuma pazīmju uzlabošanās, ko noteica ar hs-CRP un MRI, gan krustu kaula un zarnkaula locītavās, gan mugurkaulā attiecīgi līdz 156. un 104. nedēļai.

Dzīves kvalitāte un fiziskās funkcijas

Ar veselību saistīta dzīves kvalitāte un fiziskā aktivitāte tika vērtēta, izmantojot HAQ-S un SF-36 aptaujas anketas. Salīdzinot ar placebo, adalimumabs nodrošināja statistiski nozīmīgi lielāku HAQ-S kopējā punktu skaita un SF-36 fizikālās komponentes punktu skaita (PCS) uzlabošanos no sākotnējā štāvokļa līdz 12. nedēļai. Ar veselību saistītās dzīves kvalitātes un fizisko funkciju uzlabošanās saglabājās atklātajā pagarinājumā līdz 156. nedēļai.

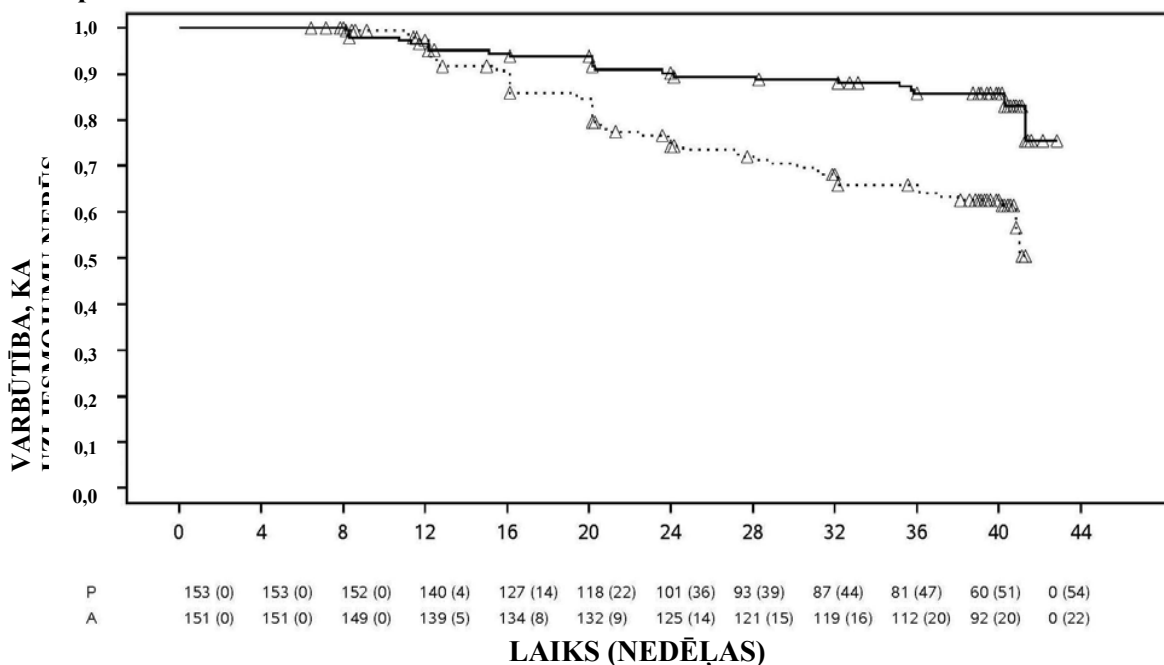
Pētījums nr-axSpA II

673 pacienti ar aktīvu nr-axSpA (vidējais sākotnējais slimības aktivitātes punktu skaits [BASDAI] bija 7,0), kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija uz ārstēšanu ar ≥ 2 NPL vai to nepanesība, vai kontrindikācija NPL lietošanai, iesaistījās pētījuma nr-axSpA II atklātajā periodā, kura laikā viņi 28 nedēļas saņēma 40 mg adalimumabu katru otro nedēļu.

Šiem pacientiem bija arī objektīvas krustu kaula un zarnkaula locītavu vai mugurkaula iekaisuma pazīmes MRI vai paaugstināts hs-CRP līmenis. Pacienti, kuri atklātajā periodā sasniedza stabilu, vismaz 12 nedēļas ilgu remisiju (N = 305) (ASDAS 16., 20., 24. un 28. nedēļā: $< 1,3$), tika randomizēti, lai dubultmaskētajā, placebo kontrolētajā periodā vēl 40 nedēļas saņemtu vai nu turpmāku ārstēšanu ar adalimumabu 40 mg reizi divās nedēļās (N = 152), vai ar placebo (N = 153) (pētījuma kopējais ilgums bija 68 nedēļas). Pacienti, kuriem dubultmaskētā perioda laikā radās slimības uzliesmojums, varēja saņemt adalimumabu 40 mg glābējterapiju katru otro nedēļu vismaz 12 nedēļas.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija to pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem līdz pētījuma 68. nedēļai nebija slimības uzliesmojuma. Uzliesmojums tika definēts kā ASDAS $\geq 2,1$ divās secīgās vizītēs ar četrām nedēļu starplaiku. To pacientu procentuālais īpatsvars, kurai dubultmaskētā perioda laikā nebija slimības uzliesmojuma, adalimumaba grupā bija lielāks nekā placebo lietotājiem (70,4%, salīdzinot ar 47,1%; $p < 0,001$) (1. attēls).

1. attēls. Kaplāna-Meijera līkne, kas apkopo laiku līdz slimības uzliesmojumam pētījumā nr-axSpA II



Ārstēšana

— — Placebo — — Adalimumabs Δ cenzēts

Piezīme. P = Placebo (riskam pakļauto personu skaits (ar uzliesmojumu)); A = Adalimumabs (riskam pakļauto personu skaits (ar uzliesmojumu)).

Pārtrauktās ārstēšanas grupā uzliesmojums radās 68 pacientiem, no kuriem 65 pabeidza 12 nedēļas ilgu adalimumaba glābējterapijas kursu, un 37 (56,9%) no viņiem 12 nedēļas pēc atklātās ārstēšanas atsākšanas bija atjaunojusies remisija (ASDAS $< 1,3$).

Laikā līdz 68. nedēļai, pacientiem, kuri saņēma nepārtrauktu ārstēšanu ar adalimumabu, novēroja statistiski nozīmīgi lielāku aktīva nr-axSpA pazīmju un simptomu mazināšanos, salīdzinot ar pacientiem, kuru ārstēšana pētījuma dubultmaskētajā periodā tika pārtraukta (14. tabula).

14. tabula. Efektivitātes atbildes reakcija placebo kontrolētajā periodā pētījumā nr-axSpA II

Dubultmaskētais periods Atbildes reakcija 68.nedēļā	Placebo N = 153	Adalimumabs N = 152
ASAS ^{a,b} 20	47,1%	70,4%***
ASAS ^{a,b} 40	45,8%	65,8%***
ASAS ^a daļēja remisija	26,8%	42,1%**
ASDAS ^c neaktīva slimība	33,3%	57,2%***
Daļējs slimības uzliesmojums ^d	64,1%	40,8%***

^a ASAS = Starptautiskās spondiloartrīta biedrības kritēriju vērtējums.

^b Sākotnējais stāvoklis ir definēts kā sākotnējais stāvoklis atklātajā pētījumā, kad pacientu slimība bija aktīva.

^c Ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes skala.

^d Daļējs slimības uzliesmojums ir definēts kā ASDAS $\geq$ 1,3, bet $<$ 2,1 divās secīgās vizītēs.

***, ** Statistiski nozīmīga ar attiecīgi $p < 0,001$ un $< 0,01$, visos adalimumaba un placebo salīdzinājumos.

Psoriātisks artrīts

Divos placebo kontrolētos pētījumos – PsA pētījumā I un II – adalimumabs 40 mg reizi divās nedēļās tika pētīts pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu psoriātisko artrītu. PsA pētījumā I, kas ilga 24 nedēļas, tika ārstēti 313 pieauguši pacienti, kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija uz ārstēšanu ar nesteroidajiem pretiekaisuma līdzekļiem, un aptuveni 50% no viņiem lietoja metotreksātu. PsA pētījumā II, kas ilga 12 nedēļas, tika ārstēti 100 pacienti, kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija uz SMPLR terapiju. Pēc abu pētījumu pabeigšanas 383 pacienti tika iesaistīti atklātā pētījuma pagarinājumā, kurā 40 mg adalimumabs lietoja vienu reizi divās nedēļās.

Nelielā pētītā pacientu skaita dēļ nav pietiekamu pierādījumu par adalimumaba efektivitāti pacientiem ar ankilozējošajam spondilītam līdzīgu psoriātisko artropātiju.

15. tabula. ACR atbildes reakcija placebo kontrolētos psoriātiskā artrīta pētījumos (procentuālais pacientu īpatsvars)

Atbildes reakcija	PsA pētījums I		PsA pētījums II	
	Placebo N = 162	Adalimumabs N = 151	Placebo N = 49	Adalimumabs N = 51
ACR 20				
12. nedēļa	14%	58%***	16%	39%*
24. nedēļa	15%	57%***	N/P	N/P
ACR 50				
12. nedēļa	4%	36%***	2%	25%***
24. nedēļa	6%	39%***	N/P	N/P
ACR 70				
12. nedēļa	1%	20%***	0%	14%*
24. nedēļa	1%	23%***	N/P	N/P

*** $p < 0,001$ visiem adalimumaba un placebo salīdzinājumiem.

* $p < 0,05$ visiem adalimumaba un placebo salīdzinājumiem.

N/P – nav piemērojams.

ACR atbildes reakcija PsA pētījumā I gan ar vienlaicīgu metotreksāta terapiju, gan bez tās bija līdzīga. ACR atbildes reakcija atklātajā pētījuma pagarinājumā saglabājās līdz 136 nedēļām.

Psoriātiskā artrīta pētījumā tika vērtētas radiogrāfiskās izmaiņas. Roku, plaukstas locītavu un pēdu radiogrāfiskie attēli tika iegūti sākumā un 24. nedēļā dubultmaskētā perioda laikā, kad pacienti lietoja adalimumabu vai placebo, un 48. nedēļā, kad visi pacienti atklāti saņēma adalimumabu. Tika

izmantota modificēta Kopējā Šarpa skala (*modified Total Sharp Score* – mTSS), kurā iekļautas distālās starpfalangu locītavas (t.i., nav identiska TSS, ko izmanto reimatoīdā artrīta gadījumā).

Ārstēšana ar adalimumabu, salīdzinot ar ārstēšanu ar placebo, mazināja perifēro locītavu bojājumu progresēšanu, kas izteikts kā mTSS (vidējā $\pm$ SN) izmaiņas $0,8 \pm 2,5$ placebo grupā (24. nedēļā), salīdzinot ar $0,0 \pm 1,9$ ($p < 0,001$) adalimumaba grupā (48. nedēļā).

84% ar adalimumabu ārstētām pētāmām personām, kurām radiogrāfiski nekonstatēja progresēšanu, no terapijas uzsākšanas līdz 48. nedēļai ($n = 102$), neuzrādīja radiogrāfisku progresēšanu arī 144. terapijas nedēļā. Ar adalimumabu ārstētiem pacientiem konstatēja statistiski nozīmīgu fiziskās funkcijas uzlabošanos no sākotnējā stāvokļa līdz 24. nedēļai, salīdzinot ar placebo, vērtējot pēc HAQ un Saīsinātas formas veselības novērtējuma (*Short Form Health Survey* – SF-36). Fiziskās funkcijas uzlabošanās saglabājas atklātā pētījuma pagarinājumā līdz 136 nedēļām.

Psoriāze

Adalimumaba lietošanas drošums un efektivitāte tika pētīta pieaugušiem pacientiem ar hronisku perēkļaino psoriāzi ($\geq 10\%$ KVL iesaiste un Psoriāzes laukuma un smaguma pakāpes indekss (*Psoriasis Area and Severity Index* – PASI) ≥ 12 vai ≥ 10), kuri randomizētos, dubultmaskētos pētījumos bija piemēroti sistēmiskai terapijai vai fototerapijai. Psoriāzes pētījumos I un II 73% iekļauto pacientu iepriekš bija saņēmuši sistēmisku terapiju vai fototerapiju. Adalimumaba lietošanas drošums un efektivitāte tika pētīta arī pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu hronisku perēkļaino psoriāzi un vienlaicīgu plauktu un/vai pēdu psoriāzi, kuri randomizētos, dubultmaskētos pētījumos bija piemēroti sistēmiskai terapijai (psoriāzes pētījums III).

Psoriāzes pētījumā I (REVEAL) tika vērtēti 1212 pacienti trijos ārstēšanas periodos. A periodā pacienti saņēma placebo vai adalimumabu 80 mg sākotnējā devā, pēc tam katru otro nedēļu 40 mg, sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas. Pēc 16 ārstēšanas nedēļām pacienti, kuri sasniedza vismaz PASI 75 atbildes reakciju (PASI punktu skaita uzlabošanās par vismaz 75% salīdzinājumā ar sākotnējo), sāka B periodu un atklāti saņēma 40 mg adalimumabu katru otro nedēļu. Pacienti, kuriem saglabājās $\geq$ PASI 75 atbildes reakcija 33. nedēļā un sākotnēji bija randomizēti aktīvajai terapijai A periodā, tika atkārtoti randomizēti C periodā 40 mg adalimumaba saņemšanai katru otro nedēļu vai placebo vēl papildus 19 nedēļas. Visās ārstēšanas grupās vidējais sākotnējais PASI punktu skaits bija 18,9 un sākotnējais ĀVN punktu skaits bija no “mērena” (53% iekļauto pētāmo personu) līdz “smagam” (41%) un “ļoti smagam” (6%).

Psoriāzes pētījums II (CHAMPION) 271 pacientam salīdzināja adalimumaba lietošanas efektivitāti un drošumu salīdzinājumā ar metotreksātu un placebo. Pacienti saņēma placebo, sākotnējo MTX 7,5 mg un pēc tam līdz 12. nedēļai devu palielināja līdz maksimālajai devai 25 mg, vai sākotnējo 80 mg adalimumaba devu un pēc tam katru otro nedēļu 40 mg (sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas ievadīšanas) 16 nedēļas ilgi. Nav pieejami dati, kas salīdzinātu adalimumabu un MTX pēc 16. terapijas nedēļas. Pacientiem, kuri saņēma MTX un sasniedza $\geq$ PASI 50 atbildes reakciju 8. un/vai 12. nedēļā, deva vairāk netika palielināta. Visās ārstēšanas grupās vidējais sākotnējais PASI punktu skaits bija 19,7 un sākotnējais ĀVN punktu skaits variēja no “viegla” ($< 1\%$) līdz “mērenam” (48%), “smagam” (46%) un “ļoti smagam” (6%).

Pacienti, kuri piedalījās visos 2. un 3. fāzes psoriāzes pētījumos bija tiesīgi iesaistīties atklātā pētījuma pagarinājumā, kurā adalimumabs tika nozīmēts papildus vismaz 108 nedēļas.

Psoriāzes pētījumos I un II primārais mērķa kritērijs bija pacientu procentuālais īpatsvars, kuri sasniedza PASI 75 atbildes reakciju no sākotnējā brīža līdz 16. nedēļai (skatīt 16. un 17. tabulu).

16. tabula. Ps pētījums I (REVEAL) – efektivitātes rezultāti 16. nedēļā

	Placebo N = 398 n (%)	Adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu N = 814 n (%)
≥ PASI 75 ^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
ĀVN: izzudis/minimāls	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a Procentuālais pacientu īpatsvars, kuri sasniedza PASI 75 atbildes reakciju, tika aprēķināta kā pēc centra pielāgotais skaits

^b $p < 0,001$; adalimumabs, salīdzinot ar placebo

17. tabula. Ps pētījums II (CHAMPION) – efektivitātes rezultāti 16. nedēļā

	Placebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu N = 108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a,b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c,d}
ĀVN: izzudis/minimāls	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a,b}

^a $p < 0,001$ – adalimumabs, salīdzinot ar placebo

^b $p < 0,001$ – adalimumabs, salīdzinot ar metotreksātu

^c $p < 0,01$ – adalimumabs, salīdzinot ar placebo

^d $p < 0,05$ – adalimumabs, salīdzinot ar metotreksātu

Psoriāzes pētījumā I 28% pacientu, kuriem bija atbildes reakcija PASI 75 un kuri 33. nedēļā tika atkārtoti randomizēti saņemot placebo, salīdzinot ar 5%, kuri turpināja lietot adalimumabu, $p < 0,001$, bija “adekvātas atbildes reakcijas zudums” (PASI punktu skaits pēc 33. nedēļas un vēlāk vai pirms 52. nedēļas, kura rezultātā bija < PASI 50 atbildes reakcija salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli ar minimālu PASI punktu skaita palielināšanos par 6 punktiem salīdzinājumā ar 33. nedēļu). No pacientiem, kuriem nebija adekvātas atbildes reakcijas pēc atkārtotās randomizācijas placebo saņemšanai un kuri tad tika iekļauti atklātajā pētījuma pagarinājumā, 38% (25/66) un 55% (36/66) atguva PASI 75 atbildes reakciju pēc attiecīgi 12 un 24 atkārtotas ārstēšanas nedēļām.

Kopā 233 pacienti, kuriem 16. nedēļā un 33. nedēļā bija atbildes reakcija PASI 75, 52 nedēļas turpināja saņemt adalimumaba terapiju psoriāzes pētījumā I un turpināja saņemt adalimumabu atklātos pētījuma pagarinājumos. Šiem pacientiem, pēc papildus 108 nedēļu atklātas terapijas (kopumā 160 nedēļas), atbildes reakciju PASI 75 un ĀVN izzudis vai minimāls rādītājs bija, attiecīgi 74,7% un 59,0%. Analīzē, kurā visi pacienti, kas pārtrauca dalību pētījumā blakusparādību vai efektivitātes trūkuma dēļ vai kuriem palielināja devas, tika uzskatīti par tādiem, kuriem nav atbildes reakcijas; šiem pacientiem, pēc papildus 108 nedēļu atklātas terapijas (kopumā 160 nedēļas), atbildes reakciju PASI 75 un ĀVN izzudis vai minimāls rādītājs bija attiecīgi 69,6% un 55,7%.

Atklātos pētījuma pagarinājumos, pārtraucot lietošanu, un atkārtotas ārstēšanas izvērtēšanā kopumā piedalījās 347 stabilas atbildes reakcijas respondenti. Atcelšanas perioda laikā psoriāzes simptomi atkārtojās, ar laiku līdz recidīvam (pasliktināšanās līdz „vidējai” vai sliktākai ĀVN) mediānu apmēram 5 mēneši. Atcelšanas perioda laikā neviens no šiem pacientiem nepiedzīvoja rikošeta efektu. Pēc 16 nedēļu atkārtotas terapijas kopumā 76,5% (218/285) pacientu, kuri reģistrējās atkārtotas terapijas periodam, bija ĀVN “izzudis” vai “minimāls” atbildes reakcija, neatkarīgi no tā vai viņiem bija vai nebija recidīvs, pārtraucot lietošanu (attiecīgi, pacienti, kuriem bija recidīvs vai nebija recidīvs pārtraucot lietošanu 69,1% [123/178] un 88,8% [95/107]). Līdzīgs drošuma profils kā atcelšanas periodā tika novērots atkārtotas terapijas laikā.

Nozīmīga uzlabošanās 16. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli un placebo (pētījums I un II) un MTX (pētījums II), tika pierādīta DDKI (Dermatoloģiskās dzīves kvalitātes indeksā). Pētījumā I bija arī nozīmīga fiziskā un mentālā kopīgā SF-36 punktu skaita uzlabošanās salīdzinājumā ar placebo.

Atklātā pētījuma pagarinājumā pacientiem, kuriem deva tika palielināta no 40 mg katru otro nedēļu līdz 40 mg katru nedēļu PASI atbildes reakcijas dēļ zem 50%, 26,4% (92/349) un 37,8% (132/349) pacientu sasniedza PASI 75 atbildes reakciju atbilstoši 12. un 24. nedēļā.

Psoriāzes pētījumā III (REACH) 72 pacientiem ar vidēji smagu vai smagu hronisku perēkļaino psoriāzi un plaukstu un/vai pēdu psoriāzi tika salīdzināta adalimumaba efektivitāte un drošums ar placebo. Pacienti sākumā saņēma 80 mg adalimumaba devu un pēc tam 40 mg katru otro nedēļu (vienu nedēļu pēc sākotnējās devas) vai placebo 16 nedēļas ilgi. 16. nedēļā, statistiski būtiski lielāka pacientu procentuālais īpatsvars, kas saņēma adalimumabu, sasniedza atbildes reakciju ĀVN “izzudis” vai “gandrīz izzudis” uz rokām un/vai pēdām salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo (30,6%, salīdzinot ar 4,3%, attiecīgi [P = 0,014]).

Psoriāzes pētījumā IV tika salīdzināta adalimumaba efektivitāte un drošums ar placebo 217 pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu nagu psoriāzi. Pacienti saņēma 80 mg adalimumaba sākuma devu un pēc tam 40 mg katru otro nedēļu (sākot vienu nedēļu pēc sākuma devas) vai placebo 26 nedēļas ilgi. Pēc tam sekoja nemaskēta ārstēšana ar adalimumabu vēl 26 nedēļas ilgi. Nagu psoriāzes novērtējums ietvēra Modificētu nagu psoriāzes smaguma pakāpes indeksu (*Modified Nail Psoriasis Severity Index* – mNAPSI), Ārsta vispārējo roku nagu psoriāzes novērtējumu (*Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis* – PGA-F) un Nagu psoriāzes smaguma pakāpes indeksu (*Nail Psoriasis Severity Index* – NAPSI) (skatīt 18. tabulu). Adalimumaba lietošana uzlaboja stāvokli pacientiem ar nagu psoriāzi un dažādas pakāpes ādas bojājumiem (KVL $\geq$ 0% (60% pacientu) un KVL < 10% un $\geq$ 5% (40% pacientu)).

18. tabula. Ps pētījuma IV efektivitātes rezultāti 16., 26. un 52. nedēļā

Mērķa kritērijs	16. nedēļa Placebo kontrolgrupa		26. nedēļa Placebo kontrolgrupa		52. nedēļa Nemaskēts
	Placebo N = 108	Adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu N = 109	Placebo N = 108	Adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu N = 109	Adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu N = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
ĀVN-F izzudis/minimāls un $\geq$ 2 pakāpju uzlabošanās (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Procentuālā kopējā roku nagu NAPSI izmaiņas (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a p < 0,001; adalimumabs, salīdzinot ar placebo

Ar adalimumabu ārstētiem pacientiem 26. nedēļā konstatēta statistiski nozīmīga DLQI uzlabošanās, salīdzinot ar placebo.

Hidradenitis suppurativa

Adalimumaba lietošanas drošums un efektivitāte randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos un atklātā pētījuma turpinājumā tika vērtēta pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu līdz smagu *hidradenitis suppurativa* (HS), kuriem ir bijusi nepanesamība, kontrindicēts vai nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz vismaz 3 mēnešu sistēmiskās antibiotikas ārstēšanas kursu. HS-I un

HS-II bija pacienti, kuriem bija II vai III *Hurley* stadijas sasilšana ar vismaz 3 abscesiem vai iekaisuma mezgliem.

Pētījumā HS-I (PIONEER I) tika vērtēti 307 pacienti divos ārstēšanas periodos. A periodā, pacienti saņēma placebo vai adalimumabu ar sākotnējo devu 160 mg 0. nedēļā, 80 mg 2. nedēļā, un 40 mg katru nākamā nedēļu, sākot ar 4. nedēļu līdz 11. nedēļai. Šajā pētījumā vienlaicīga antibiotiku lietošana nebija atļauta. Pēc 12 nedēļu terapijas, pacienti, kuri saņēma adalimumabu A periodā tika atkārtoti randomizēti B periodā vienā no 3 ārstēšanas grupām (no 12. nedēļas līdz 35. nedēļai 40 mg adalimumaba katru nedēļu, 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu, vai placebo). Pacienti, kuri A periodā bija randomizēti saņemt placebo, B periodā bija nozīmēti saņemt 40 mg adalimumaba katru nedēļu.

Pētījumā HS-II (PIONEER II) tika vērtēti 326 pacienti divos ārstēšanas periodos. A periodā, pacienti saņēma placebo vai adalimumabu ar sākotnējo devu 160 mg 0. nedēļā, 80 mg 2. nedēļā, un 40 mg katru nākamā nedēļu, sākot ar 4. nedēļu līdz 11. nedēļai. Pētījuma laikā 19,3% no pacientiem turpināja sākotnējo iekšķīgi lietojamo antibiotiku terapijas kursu. Pēc 12 nedēļu terapijas, pacienti, kuri saņēma adalimumabu A periodā tika atkārtoti randomizēti B periodā vienā no 3 ārstēšanas grupām (no 12. nedēļas līdz 35. nedēļai adalimumabu 40 mg katru nedēļu, adalimumabu 40 mg katru otro nedēļu, vai placebo). Pacienti, kuri A periodā bija randomizēti saņemt placebo, tika nozīmēti saņemt placebo B periodā.

Pacienti, kuri piedalījās HS-I un HS-II pētījumos bija tiesīgi iesaistīties atklātā pētījuma pagarinājumā, kurā adalimumabs 40 mg tika lietots reizi nedēļā. Adalimumabu saņēmušajā populācijā vidējais tā lietošanas ilgums bija 762 dienas. Visos 3 pētījumos pacienti veica ārēju antiseptisku apstrādi katru dienu.

Klīniska atbildes reakcija

Iekaisuma bojājumu samazināšanas, abscesa pasliktināšanos novēršana un fistulu drenēšanās tika novērtēta, izmantojot *Hidradenitis suppurativa* klīnisko atbildi (*Hidradenitis Suppurativa Clinical Response - HiSCR*; abscesa un iekaisumu mezglu skaita samazināšana vismaz par 50% bez abscesa un fistulu drenešanās skaita palielināšanās salīdzinot ar sākotnējo stāvokli). Ar HS saistītu ādas sāpju samazināšanās tika novērtēta, izmantojot Skaitliskā novērtējuma skalu, pacientiem, kuriem iesaistoties pētījumā sākotnējais stāvokļa novērtējums bija 3 punkti vai vairāk 11 punktu skalā.

Nozīmīgi lielāks pacientu skaits, kuri tika ārstēti ar adalimumabu, sasniedz HiSCR 12. nedēļā, salīdzinot ar placebo. HS-II pētījumā 12. nedēļā nozīmīgi vairāk pacientu piedzīvoja klīniski nozīmīgu ar HS saistītu ādas sāpju samazināšanos (skatīt 19. tabulu). Pirmo 12 ārstēšanas nedēļu laikā pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu, nozīmīgi samazinājās slimību uzliesmojuma risks.

19. tabula. Efektivitātes rezultāti pēc 12 nedēļām HS pētījumos I un II

	HS pētījums I		HS pētījums II	
	Placebo	Adalimumabs 40 mg katru nedēļu	Placebo	Adalimumabs 40 mg katru nedēļu
<i>Hidradenitis Suppurativa</i> klīniskā atbilde (<i>HiSCR</i>) ^a	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%)*	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%)*
≥ 30% ādas sāpju samazināšanās ^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, adalimumabs pret placebo

^a Starp visiem randomizētajiem pacientiem.

^b Starp pacientiem, kuriem sākotnējā stāvoklī bija ar HS saistītu sāpju novērtējums ≥ 3, pamatojoties uz skaitlisko skalu

Skala 0–10; 0 = nav ādas sāpju, 10 = vissmagākās ādas sāpes, kādas vien var iedomāties.

Ārstēšana ar adalimumabu 40 mg katru nedēļu nozīmīgi samazināja abscesa pasliktināšanās un fistulu drenēšanās risku. Pirmajās 12 nedēļās HS-I un HS-II pētījumos placebo grupā, salīdzinot ar grupu, kurā lietoja adalimumabu, bija aptuveni divreiz vairāk to pacientu īpatsvars, kuriem pasliktinājās abscess (attiecīgi 23,0%, salīdzinot ar 11,4%) un bija fistulu drenēšanās (attiecīgi 30,0%, salīdzinot ar 13,9%).

Lielāku uzlabošanos pēc 12 nedēļām, salīdzinot ar sākuma stāvokli un placebo, novēroja ar ādas veselības stāvokli saistītajā dzīves kvalitātē, vērtējot ar Dermatoloģiskās dzīves kvalitātes indeksu (*Dermatology Life Quality Index – DLQI*, pētījumos HS-I un HS-II), vispārējā pacientu apmierinātībā ar medikamentozo ārstēšanu, kas vērtēta ar apmierinātības ar ārstēšanu anketu (*Treatment Satisfaction Questionnaire – TSQM*, pētījumos HS-I un HS-II), un fiziskajā veselībā, kas vērtēta ar SF-36 fizikālās komponentes novērtējuma kopējo punktu skaitu (pētījums HS-I).

Pacientiem, kuriem pēc 12 nedēļām bija vismaz daļēja atbildes reakcija uz 40 mg adalimumaba lietošanu katru nedēļu, *HiSCR* rādītājs 36. nedēļā bija augstāks tiem, kuri turpināja lietot adalimumabu katru nedēļu, salīdzinot ar tiem, kuriem lietošanas biežums tika samazināts līdz katrai otrai nedēļai vai kuriem ārstēšana tika pārtraukta (skatīt 20. tabulu).

20. tabula. Pacientu īpatsvars^a, kas sasniedza *HiSCR*^b 24. un 36. nedēļā pēc ārstēšanas nomaiņas 12. nedēļā no adalimumaba katru nedēļu

	Placebo (pārtraukta ārstēšana) N = 73	Adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu N = 70	Adalimumabs 40 mg katru nedēļu N = 70
24. nedēļa	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
36. nedēļa	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)

^a Pacienti pēc 12 nedēļām ar vismaz daļēju atbildes reakciju uz ārstēšanu ar 40 mg adalimumaba katru nedēļu.

^b Pacientiem, kas atbilda protokolā norādītajiem kritērijiem par atbildes reakcijas zudumu vai bez uzlabojumiem, tika izslēgti no pētījumiem un tika uzskaitīti kā pacienti bez atbildes reakcijas

Pēc 12 nedēļām pacientiem ar vismaz daļēju atbildes reakciju uz adalimumabu katru nedēļu, *HiSCR* rādītājs 48. nedēļā bija 68,3% un 96. nedēļā – 65,1%. Ilgstošas (96 nedēļu ilgas) adalimumaba 40 mg reizi nedēļā terapijas laikā jaunas ar drošumu saistītas problēmas nav atklātas.

Pētījumos HS-I un HS-II pacientiem, kuriem ārstēšana ar adalimumabu tika pārtraukta pēc 12 nedēļām, *HiSCR* rādītājs 12 nedēļās pēc atsāktas ārstēšanas ar 40 mg adalimumaba katru nedēļu atgriezās līdzīgā līmenī, kāds tika novērots pirms ārstēšanas pārtraukšanas (56,0 %).

Krona slimība

Adalimumaba lietošanas drošums un efektivitāte randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos tika vērtēta vairāk nekā 1500 pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu Krona slimību (Krona slimības aktivitātes indekss (CDAI) ≥ 220 un ≤ 450). Bija atļauta vienlaicīga stabilu aminosalicilātu, kortikosteroīdu un/vai imūnmodulējošo līdzekļu devu lietošana, un 80% pacientu turpināja saņemt vismaz vienu no šiem līdzekļiem.

Klīniskās remisijas indukcija (definēta kā CDAI < 150) tika vērtēta divos pētījumos – KS pētījumā I (CLASSIC I) un KS pētījumā II (GAIN). KS pētījumā I 299 TNF antagonistus iepriekš nelietojuši pacienti tika randomizēti vienā no četrām terapijas grupām: placebo 0. un 2. nedēļā, 160 mg adalimumaba 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā, 80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā, 40 mg 0. nedēļā un 20 mg 2. nedēļā. KS pētījumā II 325 pacienti, kuriem bija izzudusi atbildes reakcija vai kuriem bija infliksimaba nepanesamība, tika randomizēti saņemt vai nu 160 mg adalimumabu 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā, vai placebo 0. un 2. nedēļā. Pacienti bez primāras atbildes reakcijas tika izslēgti no pētījumiem, tāpēc šie pacienti netika turpmāk novērtēti.

Klīniskās remisijas saglabāšanās tika vērtēta KS pētījumā III (CHARM). KS pētījumā III 854 pacienti atklāti saņēma 80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā. 4. nedēļā pacienti tika randomizēti saņemt 40 mg reizi divās nedēļās, 40 mg reizi nedēļā vai placebo, un kopējais pētījuma ilgums bija 56 nedēļas. Pacienti ar klīnisku atbildes reakciju (CDAI samazināšanās ≥ 70) 4. nedēļā tika stratificēti un analizēti atsevišķi no tiem, kuriem 4. nedēļā nebija atbildes reakcijas. Pakāpeniska kortikosteroīdu lietošanas pārtraukšana tika atļauta pēc 8. nedēļas.

KS Pētījuma I un KS Pētījuma II remisijas indukcijas un atbildes reakcijas rādītājs parādīts 21. tabulā.

21. tabula. Klīniskās remisijas indukcija un atbildes reakcija (procentuālais pacientu īpatsvars)

	KS pētījums I: infliksimabu iepriekš nesaņēmuši pacienti			KS pētījums II: infliksimabu iepriekš saņēmuši pacienti	
	Placebo N = 74	Adalimumabs 80/40 mg N = 75	Adalimumabs 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Adalimumabs 160/80 mg N = 159
4. nedēļa					
Klīniska remisija	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klīniska atbildes reakcija (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Visas p vērtības attiecas uz sapārotiem procentuālā īpatsvara salīdzinājumiem starp adalimumabu un placebo.

* $p < 0,001$.

** $p < 0,01$.

Lietojot 160/80 mg un 80/40 mg indukcijas shēmas, 8. nedēļā tika novēroti līdzīgi remisijas rādītāji, blakusparādības biežāk tika konstatētas 160/80 mg grupā.

KS pētījumā III 4. nedēļā 58% (499/854) pacientu bija klīniska atbildes reakcija un viņi tika novērtēti primārajā analizē. Starp tiem, kuriem 4. nedēļā bija klīniska atbildes reakcija, 48% iepriekš bija saņēmuši citu TNF antagonistu. Remisijas un atbildes reakcijas saglabāšanās rādītājs parādīts 22. tabulā. Klīniskās remisijas rezultāti saglabājās relatīvi nemainīgi neatkarīgi no iepriekšējās ārstēšanas ar TNF antagonistu.

Ar adalimumabu ārstētiem salīdzinājumā ar placebo 56. nedēļā tika statistiski nozīmīgi samazināts ar slimību saistītu hospitalizāciju un ķirurģiskās iejaukšanās biežums.

22. tabula. Klīniskās remisijas saglabāšanās un atbildes reakcija (procentuālais pacientu īpatsvars)

	Placebo	Adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu	Adalimumabs 40 mg katru nedēļu
26. nedēļa	N = 170	N = 172	N = 157
Klīniska remisija	17%	40%*	47%*
Klīniska atbildes reakcija (CR-100)	27%	52%*	52%*
Pacienti remisijā bez steroīdiem ≥ 90 dienas ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. nedēļa	N = 170	N = 172	N = 157
Klīniska remisija	12%	36%*	41%*
Klīniska atbildes reakcija (CR-100)	17%	41%*	48%*
Pacienti remisijā bez steroīdiem ≥ 90 dienas ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

	Placebo	Adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu	Adalimumabs 40 mg katru nedēļu
--	---------	---	--------------------------------------

* $p < 0,001$ – adalimumaba un placebo pāru procentuālo daļu salīdzinājumiem

** $p < 0,02$ – adalimumaba un placebo pāru procentuālo daļu salīdzinājumiem

^a No tiem, kuri sākotnējā stāvoklī saņēma kortikosteroīdus.

No pacientiem, kuriem 4. nedēļā nebija atbildes reakcijas, 43% adalimumaba balstterapiju saņēmušo pacientu bija atbildes reakcija līdz 12. nedēļai, salīdzinot ar 30% pacientu, kuri saņēma placebo balstterapiju. Šie rezultāti liecina, ka dažiem pacientiem, kuriem līdz 4. nedēļai nav bijis atbildes reakcijas, var būt noderīga balstterapija līdz 12. nedēļai. Terapijas turpināšana pēc 12. nedēļas neizraisīja nozīmīgi vairāk atbildes reakciju (skatīt 4.2. apakšpunktu).

117/276 pacienti no KS pētījuma I un 272/777 pacienti no KS pētījuma II un III tika novēroti vismaz 3 gadus atklātā adalimumaba terapijas pētījumā. Attiecīgi 88 un 189 pacienti, turpināja būt klīniskā remisijā. Klīniskā atbildes reakcija (CR-100) tika saglabāta attiecīgi 102 un 233 pacientiem.

Dzīves kvalitāte

KS pētījumā I un KS pētījumā II 4. nedēļā pacientiem, kuri tika randomizēti saņemt adalimumabu 80/40 mg un 160/80 mg, tika sasniegta statistiski nozīmīga slimībai specifiskā iekaisīgās zarnu slimības aptaujas (*inflammatory bowel disease questionnaire – IBDQ*) kopējā punktu skaita uzlabošanās salīdzinājumā ar placebo, kā arī tā tika novērota 26. un 56. nedēļā KS pētījumā III adalimumaba terapijas grupās, salīdzinot ar placebo grupu.

Čūlainais kolīts

Adalimumaba vairāku devu lietošanas drošums un efektivitāte tika novērtēta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (Meijo indekss 6 līdz 12; endoskopijas apakšrezultāts 2 līdz 3), kurā piedalījās pieauguši pacienti ar vidēji smagu līdz smagu čūlaino kolītu.

UC-I pētījumā 390 TNF antagonistus iepriekš nelietojuši pacienti tika randomizēti saņemt placebo 0. un 2. nedēļā, 160 mg adalimumabu 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā, vai 80 mg adalimumabu 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā. Pēc 2. nedēļas abu grupu pacienti saņēma 40 mg katru otro nedēļu. Klīniskā remisija (definētā kā Meijo indekss ≤ 2 apakšrezultāts > 1) tika vērtēta 8. nedēļā.

UC-II pētījumā 248 pacienti saņēma 160 mg adalimumabu 0. nedēļā, 80 mg 2. nedēļā un pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, un 246 pacienti saņēma placebo. Klīniskie rezultāti remisijas indukcijai tika vērtēti 8. nedēļā un remisijas saglabāšanās tika vērtēta 52. nedēļā.

Pacienti, kuri inducēti ar 160/80 mg adalimumaba, klīnisku remisiju sasniedza 8. nedēļā, salīdzinot ar placebo statistiski procentuāli biežāk UC-I pētījumā (18%, salīdzinot ar 9%, attiecīgi, $p = 0,031$) un UC-II pētījumā (17%, salīdzinot ar 9% attiecīgi, $p = 0,19$). UC-II pētījumā, starp tiem, kuri ārstēti ar adalimumabu un 8. nedēļā bija remisijā, 52. nedēļā remisijā bija 21/41 (51%).

Rezultāti no vispārējās UC-II pētījuma populācijas parādīti 23. tabulā.

23. tabula. Atbildes reakcija, remisija un gļotādas atveseļošanās pētījumā UC-II pētījumā (procentuālais pacientu īpatsvars)

	Placebo	Adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu
52. nedēļa	N = 246	N = 248
Klīniskā atbildes reakcija	18%	30%*
Klīniska remisija	9%	17%*
Gļotādas atveseļošanās	15%	25%*
Remisija bez steroīdiem ≥ 90 dienas ^a	6%	13%*
8. nedēļa un 52. nedēļa	(N = 140)	(N = 150)
Noturīga atbildes reakcija	12%	24%**
Noturīga remisija	4%	8%*
Noturīga gļotādas atveseļošanās	11%	19%*

Klīniskā remisija ir Meijo indekss ≤ 2 bez apakšrezultāta > 1 .

Klīniskā atbilde ir sākotnējā Meijo indeksa samazinājums ≥ 3 punktiem un $\geq 30\%$, un rektālās asiņošanas apakšrezultāta (*rectal bleeding subscore* – RBS) samazinājums ≥ 1 vai absolūtais RBS ir 0 vai 1.

* $p < 0,05$ adalimumaba un placebo sapārotiem attiecības salīdzinājumiem.

** $p < 0,001$ adalimumaba un placebo sapārotiem attiecības salīdzinājumiem.

^a No tiem, kuri sākotnējā stāvoklī saņēma kortikosteroīdus.

No tiem pacientiem, kuriem bija atbildes reakcija 8. nedēļā, 47% bija atbildes reakcija, 29% bija remisija, 41% bija gļotādas atveseļošanās un 52. nedēļā 20% bija remisijā bez steroīdiem ≥ 90 dienas.

Aptuveni 40% no UC-II pētījuma pacientiem pirms tam bija neveiksmīga anti-TNF terapija ar infliksimabu. Adalimumaba iedarbība šiem pacientiem bija samazināta, salīdzinot ar anti-TNF terapiju iepriekš nelietojušiem pacientiem. Starp šiem pacientiem, kuriem bija neveiksmīga iepriekšējā anti-TNF terapija, 52. nedēļā remisiju sasniedza 3% ar placebo un 10% ar adalimumabu ārstētie.

Pacienti no pētījumiem UC-I un UC-II bija iespēja iesaistīties atklātā ilgtermiņa pētījuma pagarinājumā (UC-III). Ņemot vērā daļēju Meijo indeksu, pēc 3 gadu adalimumaba terapijas 75% (301/402) joprojām bija klīniska remisija.

Hospitalizāciju skaits

Pētījumu UC-I un UC-II 52 nedēļu laikā ar adalimumabu ārstētai grupai tika novērots mazāks visu cēloņu izraisītu hospitalizāciju un ar čūlaino kolītu saistīto hospitalizāciju skaits salīdzinājumā ar placebo grupu. Visu cēloņu izraisītu hospitalizāciju skaits adalimumaba terapijas grupā bija 0,18 uz vienu pacientgadu salīdzinājumā ar 0,26 pacientgadiem placebo grupā, un attiecīgi ar čūlaino kolītu saistīto hospitalizāciju skaits bija 0,12 pacientgadi, salīdzinot ar 0,22 pacientgadiem.

Dzīves kvalitāte

Pētījumā UC-II adalimumaba terapijas rezultātā uzlabojās iekaisīgas zarnu slimības aptaujas (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* – IBDQ) punktu skaits.

Uveīts

Divos randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos (UV I un II) tika vērtēts adalimumaba drošums un efektivitāte pieaugušiem pacientiem ar neinfekciozu vidusslāņa, mugurējo uveītu un panuveītu, izņemot pacientus ar izolētu priekšējo uveītu. Pacienti saņēma placebo vai adalimumaba 80 mg sākuma devu, pēc tam vienu nedēļu pēc sākuma devas saņemšanas adalimumabu 40 mg katru otro nedēļu. Tika pieļauta vienlaicīga viena nebioloģiska imūnsupresīva līdzekļa stabilu devu lietošana.

Pētījumā UV I vērtēja 217 pacientus ar aktīvu uveītu, neraugoties uz terapiju ar kortikosteroīdiem (perorāls prednizons 10–60 mg/dienā). Iekļaujoties pētījumā, visi pacienti 2 nedēļas saņēma standarta prednizona devu 60 mg/dienā ar sekojošu obligātu pakāpenisku devas samazināšanu un pilnīgu kortikosteroīdu lietošanas pārtraukšanu 15. nedēļā.

Pētījumā UV II tika vērtēti 226 pacienti, kuriem pētījuma sākumā bija pasīvs, ar kortikosteroīdiem (perorālu prednizonu devā 10–35 mg/dienā) ilgstoši ārstējams uveīts, lai kontrolētu slimību. Vēlāk pacientiem šo zāļu deva obligāti bija pakāpeniski jāsamazina tā, lai kortikosteroīda lietošana līdz 19. nedēļai tiktu pilnībā pārtraukta.

Primārais mērķa kritērijs abos pētījumos bija “laiks līdz terapijas neveiksmei”. Terapijas neveiksme definēta kā multifaktoriāls iznākums, pamatojoties uz iekaisīgiem horioretināliem un/vai tīklenes asinsvadu bojājumiem, priekšējā kambara (PK) šūnu pakāpes, stiklveida ķermeņa apduļķošanās (*vitreous haze*, VH) pakāpes un labākā koriģētā redzes asumu (*best corrected visual acuity*, BCVA).

Pacienti, kuri pabeidza dalību pētījumos UV I un UV II, bija tiesīgi iesaistīties nekontrolētā ilgtermiņa pētījuma pagarinājumā, kura sākotnējais plānotais ilgums bija 78 nedēļas. Pacientiem tika atļauts turpināt lietot pētījuma zāles arī pēc 78. nedēļas, līdz viņiem bija pieejams adalimumabs.

Klīniska atbildes reakcija

Abu pētījumu rezultāti ir pierādījuši, ka, salīdzinājumā ar placebo saņēmušajiem pacientiem, ar adalimumabu ārstētajiem pacientiem statistiski nozīmīgi samazinās ārstēšanas neveiksmes risks (skatīt 24. tabulu). Abos pētījumos konstatēja agrīnu un stabilu adalimumaba ietekmi attiecībā uz terapijas neveiksmi, salīdzinot ar placebo (skatīt 2. attēlu).

24. tabula. Laiks līdz terapijas neveiksmei pētījumos UV I un UV II

Analīze Terapija	N	Neveiksme N (%)	Mediānais laiks līdz neveiksmei (mēneši)	RA ^a	TI 95% RA ^a	P vērtība ^b
Laiks līdz terapijas neveiksmei 6. nedēļā vai pēc tam pētījumā UV I						
Primārā analīze (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumabs	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
Laiks līdz terapijas neveiksmei 2. nedēļā vai pēc tam pētījumā UV II						
Primārā analīze (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumabs	115	45 (39,1)	NN ^c	0,57	0,39; 0,84	0,004

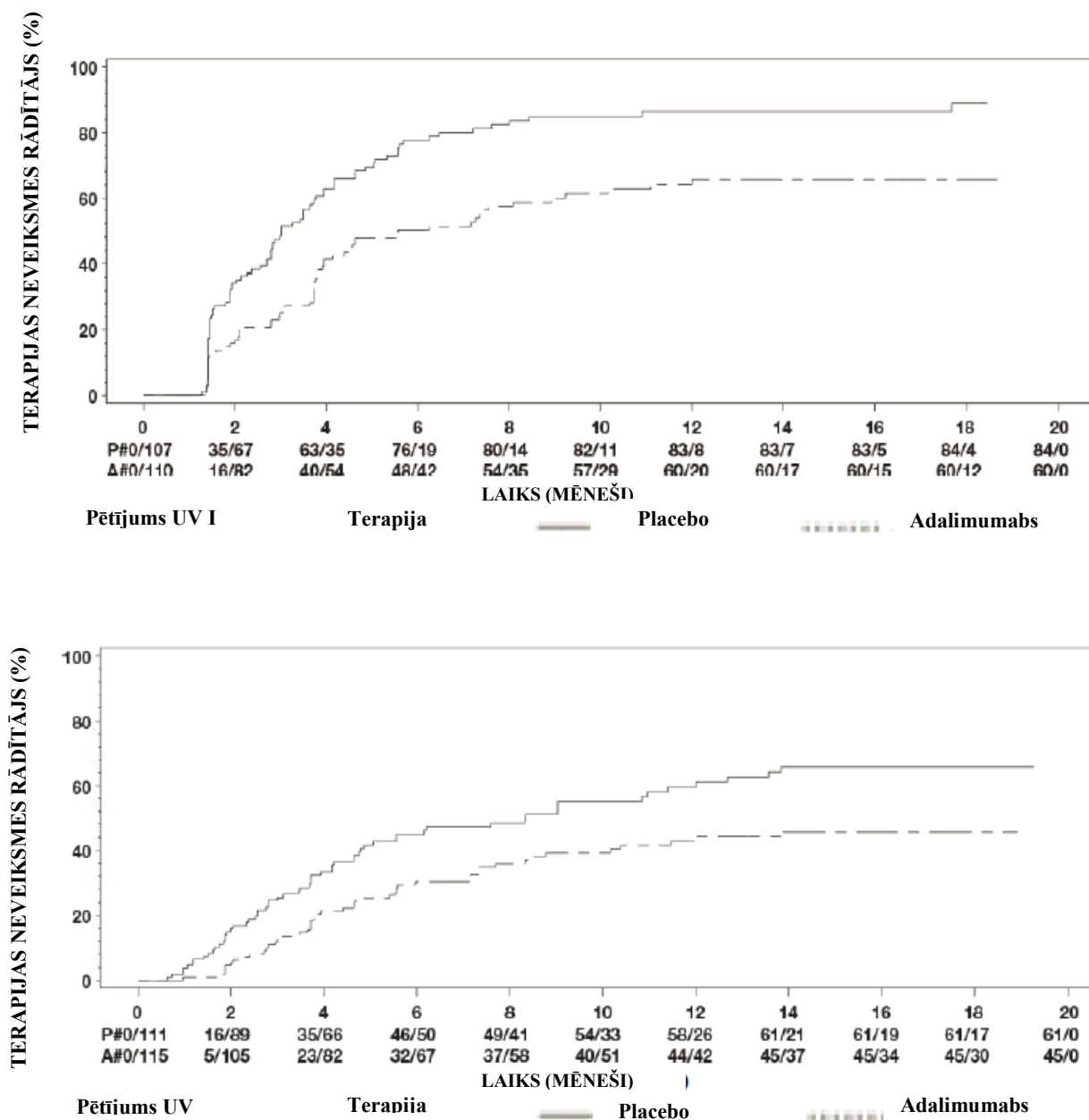
Piezīme. Laiks līdz terapijas neveiksmei 6. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV I), vai 2. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV II), tika uzskaitīts kā notikums. Izslēgšana no pētījuma citu iemeslu dēļ nekā terapijas neveiksme tika cenzēta izslēgšanas laikā.

^a adalimumaba vs placebo RA no proporcionālas riska regresijas, kur ārstēšana ir faktors.

^b divpusēja p vērtība no *log rank* testa.

^c NN = nav nosakāms. Notikumu konstatēja mazāk nekā pusei riskam pakļauto personu.

2. attēls Kaplāna-Meijera līkne, kas apkopo laiku līdz terapijas neveiksmei 6. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV I), vai 2. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV II)



Piezīme. P# = placebo (notikumu skaits/riskam pakļauto personu skaits); A# = adalimumabs (notikumu skaits/riskam pakļauto personu skaits).

Pētījumā UV I statistiski nozīmīgu atšķirību par labu adalimumabam, salīdzinot ar placebo, novēroja katrai terapijas neveiksmes sastāvdaļai. Pētījumā UV II statistiski nozīmīgu atšķirību novēroja vienīgi redzes asumam, citi sastāvdaļu rādītāji skaitliski bija labāki adalimumaba grupā.

No 424 personām, kas tika iekļautas pētījumu UV I un UV II nekontrolētos ilgstošajos pagarinājumos, 60 personas tika atzītas par nepiemērotām (piemēram, neatbilstības dēļ vai diabētiskās retinopātijas sekundāro komplikāciju dēļ, kataraktas operācijas vai vitrektomijas dēļ) un izslēgtas no efektivitātes primārās analīzes. No 364 atlikušajiem pacientiem 269 vērtējamie pacienti (74%) sasniedza 78 nedēļas ilgu nemaskētu ārstēšanu ar adalimumabu. Saskaņā ar novēroto datu principu 216 pacientiem (80,3%) bija iestājusies remisija (nebija aktīvu iekaisīgu bojājumu, AC šūnu pakāpe $\leq 0,5+$, VH pakāpe $\leq 0,5+$), vienlaicīgi lietojot $\leq 7,5$ mg lielas steroīdu dienas devas, un 178 pacientiem (66,2%) bija iestājusies remisija bez steroīdu lietošanas. 78. nedēļā 88,6% acu labākais koriģētais redzes asums (BCVA) bija vai nu uzlabojies vai palicis nemainīgs (pēc pasliktināšanās par < 5 zīmēm). Dati pēc

78.nedēļas parasti atbilda šiem rezultātiem, taču iekļauto pacientu skaits pēc šī laika samazinājās. Kopumā no pacientiem, kas pārtrauca dalību pētījumā, 18% pacientu tas notika nevēlamo blakusparādību dēļ, un 8% pacientu – nepietiekamas adalimumaba izraisītas atbildes reakcijas dēļ.

Dzīves kvalitāte

Abos pētījumos pacientu ziņotie iznākumi attiecībā uz ar redzi saistītām funkcijām tika mērīti, izmantojot NEI VFQ-25. Vairumā apakšgrupu adalimumabam bija skaitliski labāki rezultāti, taču statistiski nozīmīgas atšķirības novēroja vispārējās redzes, sāpju acīs, redzes tuvumā, psihiskās veselības un kopējā punktu skaita apakšgrupās pētījumā UV I un vispārējās redzes un psihiskās veselības apakšgrupās pētījumā UV II. Ar redzi saistīta ietekme adalimumaba grupā nebija skaitliski pārāka krāsu redzes apakšgrupā pētījumā UV I un krāsu redzes, perifēriskās redzes un redzes tuvumā apakšgrupās pētījumā UV II.

Imūngenitāte

Ārstēšanas laikā ar adalimumabu var veidoties antivielas pret adalimumabu. Antivielu veidošanās pret adalimumabu ir saistīta ar palielinātu adalimumaba klīrensu un samazinātu efektivitāti. Nav acīmredzamas sakarības starp antivielu klātbūtni pret adalimumabu un blakusparādību rašanos.

Pediatriskā populācija

Juvenils idiopātisks artrīts (JIA)

Poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts (pJIA)

Adalimumaba drošums un efektivitāte tika vērtēta divos pētījumos (pJIA I un II) bērniem ar aktīvu poliartikulāru vai poliartikulāru juvenila idiopātiska artrīta gaitu, kuriem bija dažādi JIA sākšanās veidi (visbiežāk negatīvs vai pozitīvs reimatoīdā faktora poliartrīts un paplašinātais oligoartrīts).

pJIA I

Adalimumaba lietošanas drošums un efektivitāte tika vērtēta daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, paralēlu grupu pētījumā 171 bērnam (4 - 17 gadu vecumā) ar poliartikulāru JIA. Atklātajā ievadfāzē (*open-label lead in phase*, OL LI) pacienti tika stratificēti divās grupās – ārstētie ar MTX (metotreksātu) vai kuri netika ārstēti ar MTX. Pacienti, kuri netika ārstēti ar MTX, vai nu vispār nebija saņēmuši MTX, vai tā lietošana bija pārtraukta vismaz divas nedēļas pirms pētījuma zāļu lietošanas.

Pacienti turpināja lietot stabilas nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NPL) un/vai prednizona devas ($\leq 0,2$ mg/kg/dienā vai maksimāli 10 mg/dienā). OL LI fāzē visi pacienti saņēma 24 mg/m² vai maksimāli 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu 16 nedēļas. Pacientu sadalījums pēc vecuma un minimālās, vidējās un maksimālās devas, kas saņemta OL LI fāzē, parādītas 25. tabulā.

25. tabula. Pacientu sadalījums pēc vecuma un OL LI fāzē saņemtās adalimumaba devas

Vecuma grupa	Pacientu skaits sākumā n (%)	Minimālā, vidējā un maksimālā deva
4 līdz 7 gadi	31 (18,1)	10, 20 un 25 mg
8 līdz 12 gadi	71 (41,5)	20, 25 un 40 mg
13 līdz 17 gadi	69 (40,4)	25, 40 un 40 mg

Pacientiem, kuriem 16. nedēļā konstatēja Pediatrisko ACR 30 atbildes reakciju, bija piemēroti nejaušinātai iedalīšanai dubultmaskētajā (DB – *double blind*) fāzē, un saņēma vai nu adalimumabu 24 mg/m² līdz pat 40 mg, vai placebo katru otro nedēļu vēl 32 nedēļas vai līdz slimības uzliesmojumam. Slimības uzliesmojuma kritēriji tika definēti kā pasliktināšanās par $\geq 30\%$, salīdzinot ar sākumstāvokli ≥ 3 no 6 Pediatriskā ACR pamatkritērijiem, ≥ 2 aktīvas locītavas un uzlabošanās par

>30% ne vairāk kā 1 no 6 kritērijiem. Pēc 32 nedēļām vai slimības uzliesmojuma brīdī pacienti bija piemēroti iekļaušanai atvērtā pagarinājuma fāzē.

26. tabula. Ped ACR 30 atbildes reakcijas JIA pētījumā

Grupa	MTX		Bez MTX	
Fāze				
OL LI 16 nedēļas				
Ped ACR 30 atbildes reakcija (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Efektivitātes iznākumi				
Dubultmaskēta, 32 nedēļas	Adalimumabs/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumabs (N = 30)	Placebo (N = 28)
Slimības uzliesmojumi pēc 32 nedēļām ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^c
Laika mediāna līdz slimības uzliesmojumam	> 32 nedēļas	20 nedēļas	> 32 nedēļas	14 nedēļas

^a Pediatrikās (Ped) ACR 30/50/70 atbildes reakcijas 48. nedēļā stipri pārsniedz atbildes reakcijas ar placebo ārstētiem pacientiem.

^b p = 0,015

^c p = 0,031

No tiem, kuriem bija atbildes reakcija 16. nedēļā (n = 144), Pediatrikā ACR 30/50/70/90 atbildes reakcijas saglabājās līdz sešiem gadiem OLE (*Open Label Extension*) fāzē pacientiem, kuri saņēma adalimumabu visā pētījuma laikā. 6 gadus vai ilgāk ārstēja kopumā 19 pacientus, no kuriem 11 bija sākotnējā vecuma grupā 4 līdz 12 gadi, bet 8 – sākotnējā vecuma grupā 13 līdz 17 gadi.

Vispārējās atbildes reakcijas bija kopumā labākas, un mazākam pacientu skaitam izveidojās antivielas, ārstējot ar adalimumaba un MTX kombināciju, salīdzinot tikai ar adalimumaba terapiju. Ņemot vērā šos rezultātus, adalimumabu ieteicams lietot kombinācijā ar MTX, bet pacientiem, kuriem MTX lietošana nav piemērota, – monoterapijā (skatīt 4.2 apakšpunktu).

pJIA II

Adalimumaba drošums un efektivitāte tika vērtēta atklātā, daudzcentru pētījumā ar 32 bērniem (vecumā no 2 līdz < 4 gadiem, vai 4 gadus veciem un vecākiem, bet ar ķermeņa masu < 15 kg), kuriem bija vidēji smags vai smags aktīvs poliartikulārs JIA. Pacienti saņēma 24 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma (ĶVL) līdz maksimāli 20 mg adalimumaba katru otro nedēļu, kā vienu devu subkutānas injekcijas veidā vismaz 24 nedēļas. Pētījuma laikā vairums pacientu vienlaikus lietoja MTX, mazāk lietojot kortikosteroīdus vai NPL.

Izmantojot novēroto datu pieeju, 12. un 24. nedēļās Pediatrikā ACR 30 atbildes reakcija bija attiecīgi 93,5% un 90,0%. Proporcionālais pacientu skaits, kam 12. un 24. nedēļās Pediatrikā ACR 50/70/90 bija attiecīgi 90,3%/61,3%/38,7% un 83,3%/73,3%/36,7%. No tiem, kuriem bija atbildes reakcija (Pediatrikā ACR 30) 24. nedēļā (n=27 no 30 pacientiem), Pediatrikā ACR 30 atbildes reakcija saglabājās līdz 60 nedēļām OLE fāzē pacientiem, kuri saņēma adalimumabu visā pētījuma laikā. 60 nedēļas vai ilgāk ārstēja kopumā 20 pacientus.

Ar entezītu saistīts artrīts

Adalimumaba lietošanas drošumu un efektivitāti vērtēja daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā pētījumā 46 pediatrikiem pacientiem (6 – 17 gadus veciem) ar vidēji smagu ar entezītu saistītu artrītu. Pacienti tika nejaušināti iedalīti, lai saņemtu vai nu 24 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma (BSA) adalimumabs maksimāli līdz 40 mg, vai placebo katru otro nedēļu 12 nedēļas. Pēc dubultmaskētā

perioda bija atklātas lietošanas (OL) periods, kura laikā pacienti saņēma 24 mg/m² BSA adalimumabs maksimāli līdz 40 mg katru otro nedēļu subkutāni vēl 192 nedēļas. Primārais mērķa kritērijs bija procentuālā aktīvā artrīta skarto locītavu skaita (pietūkums ne deformācijas dēļ vai locītavas ar zaudētām kustībām plus sāpes un/vai jutīgums) izmaiņas starp sākumstāvokli un 12. nedēļu, ko sasniedza ar vidējo procentuālo samazinājumu -62,6% (mediānā procentuālā pārmaiņa -88,9%) pacientiem adalimumaba grupā, salīdzinot ar -11,6% (mediānā procentuālā pārmaiņa -50,0%) pacientiem placebo grupā. 26 no 31 (84%) pacienta adalimumaba grupā, kas turpināja pētījumu, aktīvā artrīta skarto locītavu skaita samazinājums saglabājas OL periodā līdz 156. nedēļai. Lai gan statistiski nenozīmīgi, vairumam pacientu konstatēja sekundāro mērķa kritēriju, kā piemēram, entezīta vietu skaita, jutīgu locītavu skaita (TJC), pietūkušu locītavu skaita (SJC), pediatriiskās ACR 50 atbildes reakcijas un pediatriiskās ACR 70 atbildes reakcijas klīnisku uzlabošanos.

Perēklainā psoriāze bērniem

Adalimumaba efektivitāte tika vērtēta randomizētā, dubultmaskētā, kontrolētā pētījumā ar 114 pediatriiskajiem pacientiem no 4 gadu vecuma ar smagu hronisku perēklainu psoriāzi (kā noteikts Ārstu vispārējā novērtējumā (ĀVN), ≥ 4 vai $> 20\%$ BSA iesaiste vai $> 10\%$ BSA iesaiste ar ļoti lieliem bojājumiem vai Psoriāzes laukuma un smaguma pakāpes indekss (PASI) ≥ 20 vai ≥ 10 ar attiecīgu klīnisku sejas, ģenitālo vai plauktu/pēdu iesaisti), kas netika atbilstoši kontrolēti ar sistēmisko terapiju un helioterapiju vai fototerapiju.

Pacienti saņēma adalimumabu 0,8 mg/kg katru otro nedēļu (līdz 40 mg), 0,4 mg/kg katru otro nedēļu (līdz 20 mg) vai metotreksātu 0,1 – 0,4 mg/kg katru nedēļu (līdz 25 mg). 16. nedēļā vairāk pacientiem, kas bija nejaušināti iedalīti adalimumaba 0,8 mg/kg lietošanai, bija pozitīva efektivitātes atbildes reakcija (piemēram, PASI 75), nekā tiem, kas tika nejaušināti iedalīti 0,4 mg/kg lietošanai reizi divas nedēļās vai MTX lietošanai.

27. tabula. Perēklainās psoriāzes bērniem efektivitātes rezultāti 16. nedēļā

	MTX^a N = 37	Adalimumabs 0,8 mg/kg katru 2. ned. N = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
ĀVN: tīrais/minimālais	15 (40,5%)	23 (60,5%)

^a MTX = metotreksāts.

^b P = 0,027, adalimumabs 0,8 mg/kg, salīdzinot ar MTX.

^c P = 0,083, adalimumabs 0,8 mg/kg, salīdzinot ar MTX.

Pacientiem, kas sasniedza PASI 75 un ĀVN skaidrās vai minimālās atbildes reakcijas, tika pārtraukta ārstēšana līdz 36 nedēļām un tika novērots slimības kontroles trūkums (t.i., ĀVN pasliktināšanās vismaz par 2 vienībām). Šādiem pacientiem tika dots adalimumabs 0,8 mg/kg katru otro nedēļu vēl 16 nedēļas un novērotie atbildes reakciju rādītāji bija vienādi ar iepriekšējo dubultaklo periodu: PASI 75 atbildes reakcija 78,9% gadījumu (15 no 19 subjektiem) un ĀVN skaidrā vai minimālā atbildes reakcija 52,6% gadījumu (10 no 19 subjektiem).

Pētījuma atklātajā daļā PASI 75 un ĀVN skaidrās vai minimālās atbildes reakcijas tika saglabātas vēl papildu 52 nedēļas bez jauniem drošuma atklājumiem.

Hidradenitis suppurativa pusaudžiem

Adalimumaba klīniskie pētījumi pusaudžu vecuma pacientiem ar HS nav veikti. Adalimumaba efektivitāte, lietojot pusaudžu vecuma HS pacientu ārstēšanai, ir prognozēta pamatojoties uz pierādīto efektivitāti un kopējās iedarbības un atbildes reakcijas savstarpējo saistību pieaugušiem HS pacientiem, kā arī varbūtību, ka slimības gaita, patofizioloģija un zāļu iedarbība pamatā ir līdzīga kā pieaugušajiem, kas pakļauti tādai pašai zāļu darbības intensitātei. Ieteicamās adalimumaba devas lietošanas drošums pusaudžu vecuma HS populācijā pamatojas uz adalimumaba lietošanas drošuma

raksturojumu visu indikāciju gadījumā gan pieaugušajiem, gan pediatriiskajiem pacientiem, lietojot devas tikpat bieži vai biežāk (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Krona slimība bērniem

Adalimumabs tika vērtēts daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā klīniskā pētījumā, kas bija plānots, lai vērtētu indukcijas un balstterapijas efektivitāti un drošumu, lietojot devas atkarībā no ķermeņa masas (< 40 kg vai ≥ 40 kg) 192 pediatriiskiem pacientiem 6–17 (ieskaitot) gadu vecumā ar vidēji smagu vai smagu Krona slimību (KS), definētu kā Pediatriiskā Krona slimības aktivitātes indeksa (PKSAI) punktu skaits > 30. Pētāmajām personām bija jābūt neveiksmīgai KS konvencionālajai terapijai (arī ar kortikosteroīdu un/vai imūnmodulatoru). Pētāmajām personām varēja arī iepriekš būt izžudusi atbildes reakcija uz infliksimabu vai tā nepanesamība.

Visas pētāmās personas saņēma atklātu indukcijas terapiju devā, kas bija atkarīga no ķermeņa masas pētījuma sākumā: 160 mg 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā pētāmajām personām ar ķermeņa masu ≥ 40 kg un attiecīgi 80 mg un 40 mg pētāmajām personām ar ķermeņa masu < 40 kg.

Ceturtajā nedēļā pētāmās personas tika randomizētas attiecībā 1 : 1 atkarībā no ķermeņa masas saņemot vai nu mazas devas, vai standarta devas balstterapijas shēmu, kā parādīts 28. tabulā.

28. tabula. Balstterapijas shēma

Pacienta ķermeņa masa	Maza deva	Standarta deva
< 40 kg	10 mg reizi 2 ned.	20 mg reizi 2 ned.
≥ 40 kg	20 mg reizi 2 ned.	40 mg reizi 2 ned.

Efektivitātes rezultāti

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija klīniska remisija 26. nedēļā, kas definēta kā PKSAI punktu skaits ≤ 10.

Klīniskas remisijas un klīniskas atbildes reakcijas (definētas kā PKSAI punktu skaita samazinājums par vismaz 15 punktiem, salīdzinot ar sākumstāvokli) biežums parādīts 29. tabulā. Kortikosteroīdu vai imūnmodulatoru lietošanas pārtraukšanas biežums parādīts 30. tabulā.

29. tabula. Pediatriiskais KS pētījums – PKSAI klīniskā remisija un atbildes reakcija

	Standarta deva 40/20 mg reizi 2 ned. N = 93	Maza deva 20/10 mg reizi 2 ned. N = 95	P vērtība*
26. nedēļa			
Klīniska remisija	38,7%	28,4%	0,075
Klīniska atbildes reakcija	59,1%	48,4%	0,073
52. nedēļa			
Klīniska remisija	33,3%	23,2%	0,100
Klīniska atbildes reakcija	41,9%	28,4%	0,038

* salīdzināta p vērtība standarta devai pret mazu devu

30. tabula. Pediatrikais KS pētījums – Kortikosteroīdu vai imūnmodulatoru lietošanas pārtraukšana un fistulas remisija

	Standarta deva 40/20 mg reizi 2 ned.	Maza deva 20/10 mg reizi 2 ned.	P vērtība¹
Pārtraukta kortikosteroīdu lietošana	N = 33	N = 38	
26. nedēļa	84,8%	65,8%	0,066
52. nedēļa	69,7%	60,5%	0,420
Pārtraukta imūnmodulatoru lietošana²	N = 60	N = 57	
52. nedēļa	30,0%	29,8%	0,983
Fistulas remisija³	N = 15	N = 21	
26. nedēļa	46,7%	38,1%	0,608
52. nedēļa	40,0%	23,8%	0,303

¹ Salīdzināta p vērtība standarta devai pret mazu devu.

² Ārstēšanu ar imūnsupresantu varēja pārtraukt 26. nedēļā vai vēlāk pēc pētnieka ieskatiem, ja pētāmā persona bija sasniegusi klīniskās atbildes reakcijas kritēriju.

³ Definēta kā visu fistulu slēgšanās, kas bija sulojušas sākumā, vismaz divās secīgās vizītēs vēlāk.

Abās ārstēšanas grupās līdz 26. un 52. nedēļai novēroja statistiski nozīmīgu ķermeņa masas indeksa un augšanas ātruma palielinājumu (uzlabošanos), salīdzinot ar sākumstāvokli.

Abās ārstēšanas grupās novēroja arī statistiski un klīniski nozīmīgu dzīves kvalitātes raksturlielumu (arī IMPACT III) uzlabošanos, salīdzinot ar sākumstāvokli.

Viens simts pacientu (n = 100), kuri bija piedalījušies pētījumā par Krona slimības ārstēšanu bērniem, turpināja piedalīties ilgstošā nemaskētā pētījuma pagarinājumā. Pēc piecus gadus ilgas adalimumaba terapijas 74% pacientu jeb 37 no 50 pētījumā palikušajiem pacientiem turpinājās klīniska remisija, un 92% pacientu jeb 46 no 50 pacientiem, vērtējot pēc Bērnu Krona slimības aktivitātes indeksa (BKSAI), turpinājās klīniska atbildes reakcija.

Čūlainais kolīts bērniem

Adalimumaba drošums un efektivitāte tika vērtēti daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā pētījumā 93 pediatriem pacientiem, kuri bija vecumā no 5 līdz 17 gadiem, kuriem bija vidēji smags vai smags čūlainais kolīts (Meijo indekss no 6 līdz 12; endoskopijas apakšrezultāts no 2 līdz 3 punktiem) un kuriem nebija pietiekamas atbildes reakcijas uz konvencionālo terapiju vai kuriem bija šādas terapijas nepanesība. Aptuveni 16% pētījumā iekļauto pacientu pirms tam bija neveiksmīga anti-TNF terapija. Pacientiem, kuri iekļaušanas brīdī saņēma kortikosteroīdus, bija atļauts pēc 4. nedēļas pakāpeniski samazināt kortikosteroīdu devu.

Pētījuma indukcijas periodā 77 pacientus randomizēja grupās attiecībā 3:2, lai viņus dubultmaskēti ārstētu ar adalimumabu, lietojot vai nu 2,4 mg/kg indukcijas devu (maksimālā deva 160 mg) 0. un 1. nedēļā un 1,2 mg/kg (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā, vai arī 2,4 mg/kg indukcijas devu (maksimālā deva 160 mg) 0. nedēļā, placebo 1. nedēļā un 1,2 mg/kg (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā. Abas grupas saņēma 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) 4. un 6. nedēļā. Pēc pētījuma plānojuma grozīšanas atlikušie indukcijas periodā iekļautie 16 pacienti saņēma nemaskētu ārstēšanu ar adalimumabu, lietojot 2,4 mg/kg indukcijas devu (maksimālā deva 160 mg) 0. un 1. nedēļā un 1,2 mg/kg (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā.

8. nedēļā 62 pacientus, kam bija klīniskā atbildes reakcija pēc daļēja Meijo indeksa (DMI; definēta kā DMI samazinājums par ≥ 2 punktiem un $\geq 30\%$ salīdzinājumā ar sākumstāvokli), randomizēja vienādās grupās, lai tie saņemtu dubultmaskētu balstterapiju ar adalimumabu, lietojot 0,6 mg/kg devu (maksimālā deva 40 mg) katru nedēļu (kn) vai 0,6 mg/kg balstdevu (maksimālā deva 40 mg) katru otro nedēļu (kon). Pirms pētījuma plānojuma grozīšanas vēl 12 pacientus, kam bija klīniskā atbildes reakcija pēc DMI, randomizēja placebo saņēmēju grupā, taču neiekļāva apstiprinošajā efektivitātes analīzē.

Slimības uzliesmojums tika definēts kā DMI palielinājums par vismaz 3 punktiem (pacienti, kam 8. nedēļā DMI bija no 0 līdz 2), par vismaz 2 punktiem (pacienti, kam 8. nedēļā DMI bija no 3 līdz 4) vai par vismaz 1 punktu (pacienti, kam 8. nedēļā DMI bija no 5 līdz 6).

Pacientus, kas atbilda slimības uzliesmojuma kritērijiem 12. nedēļā vai pēc tās, randomizēja atkārtotas 2,4 mg/kg indukcijas devas saņemšanai (maksimālā deva 160 mg) vai 0,6 mg/kg devas saņemšanai (maksimālā deva 40 mg), pēc kuras tie turpināja saņemt balstdevu atbilstoši sev nozīmētajai balstterapijas shēmai.

Efektivitātes rezultāti

Pētījuma primārie mērķa kritēriji bija klīniskā remisija pēc DMI (definēta kā $DMI \leq 2$ un neviens individuālais apakšrezultāts, kas būtu > 1) 8. nedēļā un klīniskā remisija pēc pilnā Meijo indeksa (PMI) (definēta kā Meijo indekss ≤ 2 un neviens individuālais apakšrezultāts, kas būtu > 1) 52. nedēļā pacientiem, kam 8. nedēļā bija klīniskā atbildes reakcija pēc DMI.

8. nedēļas klīniskās remisijas rādītāji pēc DMI pacientiem katrā no adalimumaba dubultmaskētās indukcijas grupām ir parādīti 31. tabulā.

31. tabula. Klīniskā remisija pēc DMI 8. nedēļā

	Adalimumabs^a Maksimāli 160 mg 0. nedēļā/placebo 1. nedēļā N = 30	Adalimumabs^{b,c} Maksimāli 160 mg 0. nedēļā un 1. nedēļā N = 47
Klīniskā remisija	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)

^a Adalimumabs 2,4 mg/kg (maksimālā deva 160 mg) 0. nedēļā, placebo 1. nedēļā un 1,2 mg/kg (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā

^b Adalimumabs 2,4 mg/kg (maksimālā deva 160 mg) 0. un 1. nedēļā un 1,2 mg/kg (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā

^c Neietverot nemaskētu adalimumabu 2,4 mg/kg (maksimālā deva 160 mg) indukcijas devu 0. un 1. nedēļā un 1,2 mg/kg devu (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā

1. piezīme. Abas indukcijas grupas saņēma 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) 4. un 6. nedēļā

2. piezīme. Pacienti, kam 8. nedēļā nebija rādītāju, tika uzskatīti par mērķa kritēriju nesasnējušiem.

Pacientiem, kuri saņēma dubultmaskētu adalimumabu 40 mg kā maksimālo balstdevu katru otro nedēļu (0,6 mg/kg) un 40 mg kā maksimālo balstdevu katru nedēļu (0,6 mg/kg) (27. tabula), 52. nedēļā tika vērtēta: klīniskā remisija pēc PMI – pacientiem ar atbildes reakciju 8. nedēļā, klīniskā atbilde (definēta kā Meijo indeksa samazinājums par ≥ 3 punktiem un $\geq 30\%$ salīdzinājumā ar sākumstāvokli) – pacientiem ar atbildes reakciju 8. nedēļā, gļotādas sadzīšana (definēta kā Meijo endoskopijas apakšrezultāts ≤ 1) – pacientiem ar atbildes reakciju 8. nedēļā, klīniskā remisija pēc PMI pacientiem ar remisiju 8. nedēļā, kā arī pacientiem ar atbildes reakciju 8. nedēļā tika vērtēts to pacientu procentuālais īpatsvars ar remisiju pēc PMI, nelietojot kortikosteroīdus.

32. tabula. Efektivitātes rezultāti 52. nedēļā

	Adalimumabs^a Maksimāli 40 mg katru otro nedēļu N = 31	Adalimumabs^b Maksimāli 40 mg katru nedēļu N = 31
Klīniskā remisija pacientiem ar atbildes reakciju pēc DMI 8. nedēļā	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Klīniskā atbildes reakcija pacientiem ar atbildes reakciju pēc DMI 8. nedēļā	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Gļotādas sadzīšana pacientiem ar atbildes reakciju pēc DMI 8. nedēļā	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Klīniskā remisija pacientiem ar remisiju pēc DMI 8. nedēļā	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Remisija, nelietojot kortikosteroīdus, pacientiem ar atbildes reakciju pēc DMI 8. nedēļā ^c	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)

^a Adalimumabs 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) katru otro nedēļu

^b Adalimumabs 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) katru nedēļu

^c Pacientiem, kuri pētījuma sākumā vienlaikus lietoja kortikosteroīdus

Piezīme. Pacienti, kuriem 52. nedēļā nebija rādītāju vai kurus randomizēja, lai viņi saņemtu atkārtotu indukcijas devu vai balstterapiju, tika uzskatīti par 52. nedēļas mērķa kritērijus nesasnējušiem.

Papildu izpētes efektivitātes mērķa kritēriji ietvēra klīnisko atbildes reakciju pēc čūlainā kolīta aktivitātes indeksa bērniem (ČKAIB) (definēta kā ČKAIB samazinājums par ≥ 20 punktiem salīdzinājumā ar sākumstāvokli) un klīnisko remisiju pēc ČKAIB (definēta kā ČKAIB < 10) 8. un 52. nedēļā (33. tabula).

33. tabula. Izpētes mērķa kritēriju rezultāti pēc ČKAIB

	8. nedēļa	
	Adalimumabs^a Maksimāli 160 mg 0. nedēļā/placebo 1. nedēļā N = 30	Adalimumabs^{b, c} Maksimāli 160mg 0. nedēļā un 1. nedēļā N = 47
Klīniskā remisija pēc ČKAIB	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Klīniskā atbildes reakcija pēc ČKAIB	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	52. nedēļa	
	Adalimumabs^d Maksimāli 40 mg katru otro nedēļu N = 31	Adalimumabs^e Maksimāli 40 mg katru nedēļu N = 31
Klīniskā remisija pēc ČKAIB pacienti ar atbildes reakciju pēc DMI 8. nedēļā	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Klīniskā atbildes reakcija pēc ČKAIB pacientiem ar atbildes reakciju pēc DMI 8. nedēļā	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)

- ^a Adalimumabs 2,4 mg/kg (maksimālā deva 160 mg) 0. nedēļā, placebo 1. nedēļā un 1,2 mg/kg (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā
- ^b Adalimumabs 2,4 mg/kg (maksimālā deva 160 mg) 0. un 1. nedēļā un 1,2 mg/kg (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā
- ^c Neietverot nemaskētu adalimumabu 2,4 mg/kg (maksimālā deva 160 mg) indukcijas devu 0. un 1. nedēļā un 1,2 mg/kg devu (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā
- ^d Adalimumabs 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) katru otro nedēļu
- ^e Adalimumabs 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) katru nedēļu
1. piezīme. Abas indukcijas grupas saņēma 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) 4. un 6. nedēļā
 2. piezīme. Pacienti, kuriem 8. nedēļā nebija rādītāju, tika uzskatīti par mērķa kritērijus nesasnējušiem
 3. piezīme. Pacienti, kuriem 52. nedēļā nebija rādītāju vai kurus randomizēja, lai viņi saņemtu atkārtotu indukcijas devu vai balstterapiju, tika uzskatīti par 52. nedēļas mērķa kritērijus nesasnējušiem
- Divas sestdaļas (33%) ar adalimumabu ārstēto pacientu, kuri balstterapijas periodā saņēma atkārtotu indukcijas devu, 52. nedēļā sasniedza klīnisko atbildes reakciju pēc PMI.

Dzīves kvalitāte

Ar adalimumabu ārstēto pacientu grupās novēroja klīniski nozīmīgu uzlabošanos salīdzinājumā ar sākumstāvokli; to noteica pēc IMPACT III un aprūpētājam paredzētās Darba ražīguma un aktivitātes apgrūtinājuma (*Work Productivity and Activity Impairment – WPAI*) anketu rezultātiem.

Ar adalimumabu ārstēto pacientu grupās novēroja klīniski nozīmīgu augšanas ātruma palielinājumu (uzlabošanos) salīdzinājumā ar sākumstāvokli, un pacientiem, kas saņēma lielu balstdevu (0,6 mg/kg; maksimālā deva 40 mg) reizi nedēļā, novēroja klīniski nozīmīgu ķermeņa masas indeksa palielinājumu (uzlabošanos) salīdzinājumā ar sākumstāvokli.

Uveīts bērniem

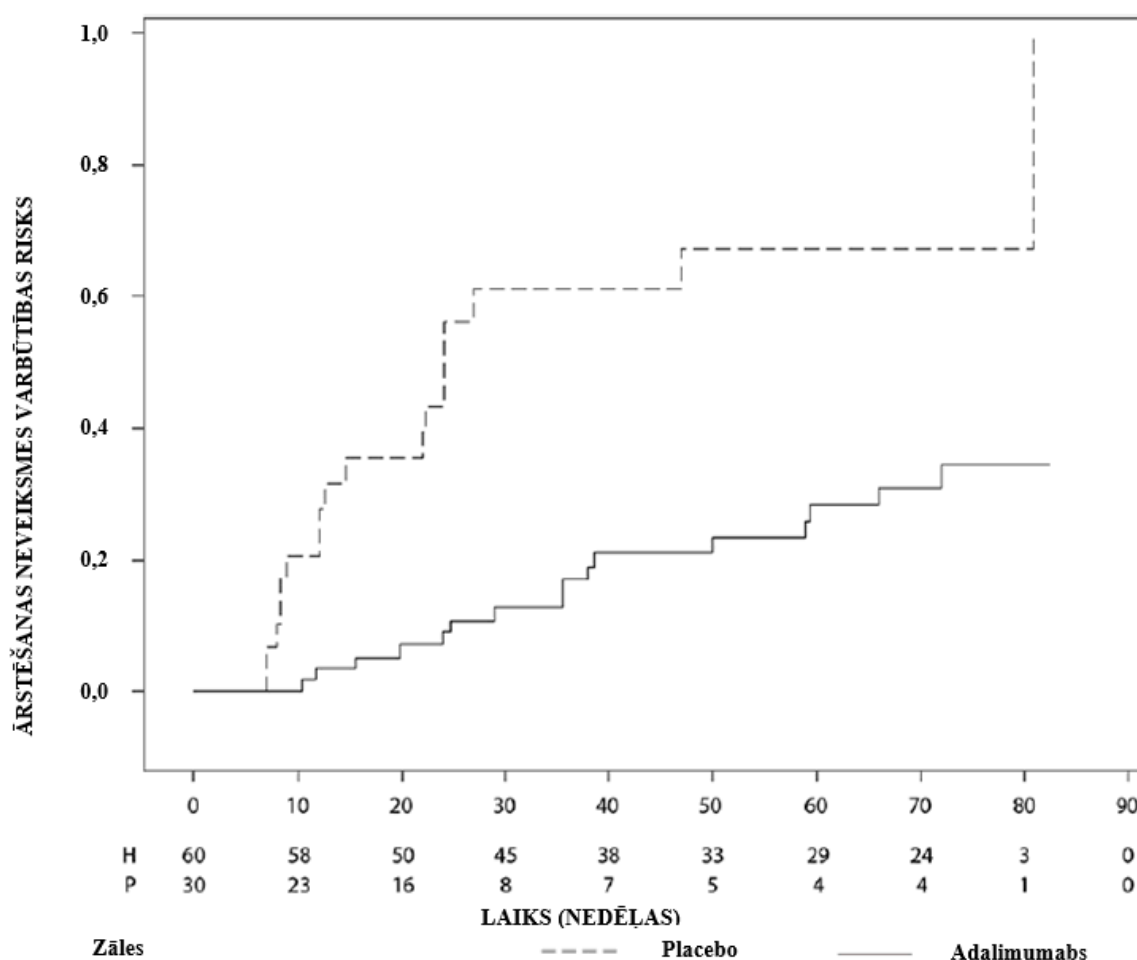
Adalimumaba drošums un efektivitāte ir vērtēta randomizētā, dubultmaskētā, kontrolētā pētījumā ar 90 pediatriem pacientiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem, kuriem bija aktīvs, pret vismaz 12 nedēļas ilgu metotreksāta terapiju refraktārs, ar JIA saistīts neinfekciozs priekšējās kameras uveīts. Pacienti katru otro nedēļu kombinācijā ar sākotnējo metotreksāta devu saņēma placebo vai 20 mg adalimumaba devas (ja viņu ķermeņa masa bija < 30 kg) vai 40 mg adalimumaba devas (ja viņu ķermeņa masa bija ≥ 30 kg)

Primārais mērķa kritērijs bija “laiks līdz ārstēšanas neveiksmei”. Ārstēšanas neveiksmi raksturojošie faktori bija acu iekaisuma pastiprināšanās vai ilgstoša stāvokļa neuzlabošanās, stāvokļa daļēja uzlabošanās kopā ar noturīgu acu blakusslimību rašanos vai acu blakusslimību pastiprināšanos, pētījuma laikā neatļautu zāļu vienlaicīga lietošana un ilgstoša ārstēšanas pārtraukšana.

Klīniskā atbildes reakcija

Salīdzinājumā ar placebo adalimumabs nozīmīgi aizkavēja laiku līdz ārstēšanas neveiksmei (skatīt 2. attēlu, saskaņā ar *Log rank* testu p vērtība ir < 0,0001). Laika mediāna līdz ārstēšanas neveiksmei bija 24,1 nedēļa placebo saņemušajiem pacientiem, bet pacientiem, kas tika ārstēti ar adalimumabu, laika mediāna nebija aprēķināma, jo ārstēšanas neveiksme tika novērota mazāk nekā pusei šo pacientu. Salīdzinājumā ar placebo, adalimumabs būtiski (par 75%) samazināja ārstēšanas neveiksmes risku, un to pierāda riska attiecība (RA = 0,25 [95% TI: 0,12; 0,49]).

3. attēls. Kaplana-Meijera līkne, kas raksturo laiku līdz ārstēšanas neveiksmei pētījumā par uveītu bērniem



Piezīme. P – placebo (riskam pakļauto pacientu skaits); A – adalimumabs (riskam pakļauto pacientu skaits).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās un izkļiede

Pēc subkutānas vienas 40 mg devas ievadīšanas adalimumaba uzsūkšanās un izkļiede ir lēna, maksimālā koncentrācija serumā tiek sasniegta aptuveni 5 dienas pēc ievadīšanas. Vidējā absolūtā adalimumaba bioloģiskā pieejamība, kas noteikta trijos pētījumos pēc vienas 40 mg subkutānas devas ievadīšanas, bija 64%. Pēc vienas intravenozas devas, kas bija no 0,25 līdz 10 mg/kg, koncentrācija bija proporcionāla devai. Pēc 0,5 mg/kg (~40 mg) devas ievadīšanas klīrenss variēja no 11 līdz 15 ml/stundā, izkļiedes tilpums (V_{ss}) bija no 5 līdz 6 litriem un vidējais terminālās fāzes eliminācijas pusperiods bija aptuveni divas nedēļas. Adalimumaba koncentrācija sinoviālā šķidrumā vairākiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu bija 31-96% no koncentrācijas serumā.

Pēc subkutānas 40 mg adalimumaba ievadīšanas pieaugušiem reimatoīdā artrīta (RA) pacientiem katru otro nedēļu vidējā zemākā līdzsvara koncentrācija bija attiecīgi aptuveni 5 µg/ml (bez vienlaicīgas metotreksāta lietošanas) un 8–9 µg/ml (ar vienlaicīgu metotreksāta lietošanu). Pēc 20, 40 un 80 mg subkutānas ievadīšanas katru otro nedēļu un katru nedēļu adalimumaba zemākā līdzsvara koncentrācija serumā palielinājās aptuveni proporcionāli devai.

Pēc 24 mg/m² (maksimāli 40 mg) devas subkutānas ievadīšanas reizi divās nedēļās pacientiem ar poliartikulāru juvenīlu idiopātisko artrītu (JIA) vecumā no 4–17 gadiem vidējā zemākā adalimumaba līdzsvara koncentrācija serumā (vērtības izmērītas no 20. līdz 48. nedēļai) bija $5,6 \pm 5,6$ µg/ml (102% CV) adalimumaba terapijas gadījumā bez vienlaicīgas metotreksāta lietošanas un $10,9 \pm 5,2$ µg/ml (47,7% CV), vienlaicīgi lietojot metotreksātu.

Pacientiem ar poliartikulāro JIA, kas bija vecumā no 2 līdz < 4 gadiem vai vecumā no 4 gadiem ar ķermeņa masu < 15 kg, saņemot adalimumabu 24 mg/m² vidējā zemākā adalimumaba līdzsvara koncentrācija serumā bija 6,0 ± 6,1 µg/ml (101% CV) adalimumaba terapijas gadījumā bez vienlaicīgas metotreksāta lietošanas un 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2% CV), vienlaicīgi lietojot metotreksātu.

Pēc 24 mg/m² (maksimāli 40 mg) lietošanas subkutāni katru otro nedēļu ar entezītu saistīta artrīta pacientiem 6–17 gadu vecumā vidējā zemākā adalimumaba līdzsvara koncentrācija serumā (noteikta 24. nedēļā) bija 8,8 ± 6,6 µg/ml, lietojot adalimumabu bez vienlaicīga metotreksāta, un 11,8 ± 4,3 µg/ml, lietojot kopā ar metotreksātu.

Pēc subkutānas 40 mg adalimumaba ievadīšanas katru otro nedēļu pieaugušiem pacientiem ar radiogrāfiski neapstiprinātu aksiālu spondiloartrītu, vidējā (±SN) zemākā līdzsvara koncentrācija plazmā 68. nedēļā bija 8,0 ± 4,6 µg/ml.

Pieaugušajiem pacientiem ar psoriāzi, saņemot adalimumabu 40 mg monoterapijā katru otro nedēļu, vidējā minimālā līdzsvara koncentrācija bija 5 µg/ml.

Pediatriskiem pacientiem ar hronisku perēkļaino psoriāzi pēc 0,8 mg/kg lielu devu (maksimāli 40 mg) subkutānas ievadīšanas katru otro nedēļu adalimumaba vidējā ± SN zemākā līdzsvara koncentrācija bija aptuveni 7,4 ± 5,8 µg/ml (79% CV).

Pieaugušiem pacientiem ar *hidradenitis suppurativa*, ar adalimumaba devu 160 mg 0. nedēļā, un pēc tam 2. nedēļā 80 mg adalimumaba, adalimumaba minimālā koncentrācija serumā indukcijas periodā tika sasniegta aptuveni 7 līdz 8 µg/ml 2. un 4. nedēļā. Līdzsvara koncentrācija serumā no 12. nedēļas līdz 36. nedēļai bija aptuveni 8 līdz 10 µg/ml, saņemot ārstēšanu ar adalimumabu 40 mg katru nedēļu.

Adalimumaba iedarbība pusaudžiem ar HS tika prognozēta, izmantojot populācijas farmakokinētisko modelēšanu un simulāciju, pamatojoties uz krustenisko indikāciju farmakokinētikas datiem ar citiem pediatriiskajiem pacientiem (bērniem, kuriem ir psoriāze, juvenils idiopātisks artrīts, Krona slimība un ar entezītu saistīts artrīts). Pusaudžiem, kuriem ir HS, ieteicamā deva ir 40 mg reizi divās nedēļās. Ieteicamā devu lietošanas shēma pusaudžiem ar HS ir 40 mg katru otro nedēļu, kas, kā paredzams, nodrošinās līdzīgu iedarbību kā pieaugušiem HS pacientiem, kas saņem pieaugušajiem ieteicamo devu – 40 mg reizi nedēļā.

Pacientiem ar Krona slimību, ievadot 80 mg adalimumaba piesātinošo devu 0. nedēļā un pēc tam 2. nedēļā 40 mg adalimumaba, zemākā adalimumaba koncentrācija serumā indukcijas periodā bija aptuveni 5,5 µg/ml. Ievadot 160 mg adalimumaba piesātinošo devu 0. nedēļā un pēc tam 2. nedēļā 80 mg adalimumaba, zemākā adalimumaba koncentrācija serumā indukcijas periodā bija aptuveni 12 µg/ml. Pacientiem ar Krona slimību, kuri kā balstdevu saņēma 40 mg adalimumabu katru otro nedēļu, konstatētā vidējā zemākā līdzsvara koncentrācija bija aptuveni 7 µg/ml.

Pediatriiskajiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu KS atklāti lietotā adalimumaba indukcijas deva bija 160/80 mg vai 80/40 mg attiecīgi 0. un 2. nedēļā atkarībā no ķermeņa masas 40 kg atskaites punkta. Ceturtajā nedēļā pacienti tika randomizēti attiecībā 1 : 1, lai saņemtu vai nu standarta devu (40/20 mg reizi divās nedēļās), vai mazu devu (20/10 mg reizi divās nedēļās), balstterapijas grupās atkarībā no ķermeņa masas. Ceturtajā nedēļā sasniegtā vidējā (±SN) adalimumaba zemākā koncentrācija serumā bija 15,7±6,6 µg/ml pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 40 kg (160/80 mg) un 10,6±6,1 µg/ml pacientiem ar ķermeņa masu < 40 kg (80/40 mg).

Pacientiem, kas turpināja randomizēti iedalīto terapiju, vidējā (±SN) adalimumaba zemākā koncentrācija 52. nedēļā bija 9,5±5,6 µg/ml standarta devas grupā un 3,5±2,2 µg/ml mazās devas grupā. Saglabājās vidējā zemākā koncentrācija pacientiem, kas turpināja saņemt ārstēšanu ar adalimumabu reizi divās nedēļās 52 nedēļas. Pacientiem, kuriem deva tika palielināta no ievadīšanas reizi divās nedēļās līdz iknedēļas shēmai, vidējā (±SN) adalimumaba minimālā koncentrācija 52. nedēļā bija 15,3±11,4 µg/ml (40/20 mg katru nedēļu) un 6,7±3,5 µg/ml (20/10 mg katru nedēļu).

Pacientiem ar čūlaino kolītu, ievadot 160 mg adalimumaba piesātinošo devu 0. nedēļā un pēc tam 2. nedēļā 80 mg adalimumaba, minimālā adalimumaba koncentrācija serumā indukcijas periodā bija aptuveni 12 µg/ml. Pacientiem ar čūlaino kolītu, kuri kā balstdevu saņēma 40 mg adalimumabu katru otro nedēļu, konstatētais vidējais līdzsvara stāvokļa minimālais līmenis bija aptuveni 8 µg/ml.

Pēc 0,6 mg/kg devas, kas bija noteikta pēc ķermeņa masas (maksimālā deva 40 mg), subkutānas ievadīšanas katru otro nedēļu pediatriem pacientiem ar čūlaino kolītu vidējā minimālā adalimumaba līdzsvara koncentrācija serumā 52. nedēļā bija $5,01 \pm 3,28$ µg/ml. Pacientiem, kas saņēma 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) katru nedēļu, vidējā ($\pm$ SN) minimālā adalimumaba līdzsvara koncentrācija serumā 52. nedēļā bija $15,7 \pm 5,60$ µg/ml.

Pieaugušiem pacientiem ar uveītu adalimumaba piesātinošā deva 80 mg 0. nedēļā ar sekojošu adalimumaba devu 40 mg katru otro nedēļu, sākot ar 1. nedēļu, nodrošināja vidējo līdzsvara koncentrāciju aptuveni 8–10 µg/ml.

Adalimumaba iedarbība bērniem ar uveītu tika prognozēta, izmantojot populācijas farmakokinētisko modelēšanu un simulāciju, pamatojoties uz krustenisko indikāciju farmakokinētikas datiem ar citiem pediatriem pacientiem (bērniem, kuriem ir psoriāze, juvenils idiopātisks artrīts, Krona slimība un ar enteītu saistīts artrīts). Nav pieejami klīniski dati par piesātinošās devas izmantošanu bērniem, kas jaunāki par sešiem gadiem. Prognozētā iedarbības intensitāte liecina, ka tad, ja netiek lietots metotreksāts, piesātinošā deva var izraisīt sākotnējās sistēmiskās iedarbības intensitātes pastiprināšanos.

Populācijas farmakokinētikas un farmakodinamikas modelēšana un simulācija paredzēja līdzīgu adalimumaba iedarbību un efektivitāti pacientiem, kuri katru otro nedēļu tika ārstēti ar 80 mg, salīdzinot ar 40 mg katru nedēļu (ieskaitot pieaugušos pacientus ar reimatoīdo artrītu, *hidradenitis suppurativa*, čūlaino kolītu, Krona slimību vai psoriāzi, kā arī pusaudžus ar *hidradenitis suppurativa* un bērnus ≥ 40 kg ar Krona slimību un čūlaino kolītu).

Iedarbības intensitātes un atbildes reakcijas sakarība pediatrikajā populācijā

Pamatojoties uz klīnisko pētījumu datiem pacientiem ar JIA (pJIA un ERA), sakarība starp iedarbības intensitāti un atbildes reakciju ir noteikta, vērtējot saistību starp aktīvās vielas koncentrāciju plazmā un pēc PedACR 50 vērtētu atbildes reakciju. Adalimumaba šķietamā koncentrācija plazmā, kura rada pusi maksimālās varbūtības, ka būs PedACR 50 atbildes reakcija (EC50), bija 3 µg/ml (95% TI: 1–6 µg/ml).

Sakarība starp adalimumaba koncentrāciju un efektivitāti bērniem ar smagu hronisku perēkļaino psoriāzi ir noteikta attiecīgi saistībā ar PASI 75 un ĀVN izzudis vai minimāls. Pēc PASI 75 un ĀVN slimība izzudusi vai minimāli palielinājusies, palielinoties adalimumaba koncentrācijai, un saistībā ar abiem novērtējumiem šķietamā EC50 bija līdzīga – aptuveni 4,5 µg/ml (95% TI attiecīgi 0,4–47,6 un 1,9–10,5).

Eliminācija

Farmakokinētikas analīzes ar vairāk nekā 1300 RA pacientu datiem atklāja noslieci uz augstāku šķietamo adalimumaba klīrensu līdz ar ķermeņa masas palielināšanos. Pēc ķermeņa masas atšķirību korekcijas, dzimumam un vecumam bija minimāla ietekme uz adalimumaba klīrensu. Brīva adalimumaba (nesaistīta ar antivielām pret adalimumabu, AAA) līmenis serumā pacientiem ar nosakāmām AAA bija zemāks.

Aknu un nieru darbības traucējumi

Adalimumabs nav pētīts pacientiem ar aknu un nieru darbības traucējumiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Toksiskā ietekme uz embriofetālo attīstību/perinatālo attīstību pētīta Makaka sugas pērtiņiem ar 0,30 un 100 mg/kg (9–17 pērtiņi grupā), un netika atklātas nekādas adalimumaba izraisītas kaitīgas ietekmes pazīmes uz augli. Kancerogenitātes pētījumi un standarta auglības un postnatālās toksicitātes vērtējumi ar adalimumabu netika veikti, jo nav piemērotu modeļu antivielām ar ierobežotu krustenisku reaktivitāti pret grauzēju TNF un pret neitralizējošu antivielu veidošanos grauzējiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

L-histidīns
L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts
Saharoze
Dinātrija edetāta dihidrāts
L-metionīns
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt. Pilnšļirci vai pildspalvveida pilnšļirci uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Vienu Amsparity pilnšļirci vai pildspalvveida pilnšļirci var uzglabāt līdz 30 dienām, nepārsniedzot maksimālo 30°C temperatūru. Pilnšļirce un pildspalvveida pilnšļirce ir jāsargā no gaismas un jāiznīcina, ja netiek izlietota 30 dienu laikā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Amsparity 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Amsparity 40 mg šķīdums injekcijām vienreizlietojamā pilnšļircē (1. tipa stikls) ar virzuļa tipa aizbāzni (hlorbutilgumija) un adatu ar adatas aizsarguzmavu (termoplastmasas elastomērs).

Iepakojumi:

- 1 pilnšļirce (0,8 ml sterila šķīduma) ar 2 spirta salvetēm, katra pilnšļirce ir ievietota blisterī.
- 2 pilnšļirces (0,8 ml sterila šķīduma) ar 2 spirta salvetēm, katra pilnšļirce ir ievietota blisterī.
- 4 pilnšļirces (0,8 ml sterila šķīduma) ar 4 spirta salvetēm, katra pilnšļirce ir ievietota blisterī.
- 6 pilnšļirces (0,8 ml sterila šķīduma) ar 6 spirta salvetēm, katra pilnšļirce ir ievietota blisterī.

Amsparity 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

Amsparity 40 mg šķīdums injekcijām vienreizējas lietošanas pildspalvveida pilnšļircē, kas satur lietošanai pacientam paredzētu pilnšļirci. Pildspalvveida pilnšļircē ievietotā šļirce ir izgatavota no 1. tipa stikla, tai ir virzuļa tipa aizbāznis (hlorbutilgumija) un adata ar adatas aizsarguzmavu (termoplastmasas elastomērs).

Iepakojumi:

- 1 pildspalvveida pilnšļirce (0,8 ml sterila šķīduma) un 2 spirta salvetes.
- 2 pildspalvveida pilnšļirces (0,8 ml sterila šķīduma) un 2 spirta salvetes.
- 4 pildspalvveida pilnšļirces (0,8 ml sterila šķīduma) un 4 spirta salvetes.
- 6 pildspalvveida pilnšļirces (0,8 ml sterila šķīduma) un 6 spirta salvetes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

Amsparity 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

EU/1/19/1415/003
EU/1/19/1415/004
EU/1/19/1415/005
EU/1/19/1415/006

Amsparity 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

EU/1/19/1415/007
EU/1/19/1415/008
EU/1/19/1415/009
EU/1/19/1415/010

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2020. gada 13. februāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2024. gada 19. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

Wyeth BioPharma
Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC
One Burt Road
Andover, MA 01810
ASV

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
Zaventem 1930
Beļģija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (Skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pacienta atgādinājuma kartītes (pieaugušo un bērnu) satur informāciju par:

- infekcijām, ieskaitot tuberkulozi;
- vēzi;
- centrālās nervu sistēmas slimībām;
- vakcinācijām.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Amsparity 20 mg šķīdums injekcijām pilnšlircē
adalimumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrā 0,4 ml pilnšlircē ir 20 mg adalimumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: L-histidīns, L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts, saharoze, dinātrijs edetāta dihidrāts, L-metionīns, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

2 pilnšlirces

2 spirta salvetes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Tikai vienai lietošanas reizei.

Lietošanai bērniem

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Uzglabāt šļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/19/1415/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Amsparity 20 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
TEKSTS UZ PĀPLĀTES PAMATNES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Amsparity 20 mg šķīdums injekcijām pilnšlircē
adalimumabum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer Europe MA EEIG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITS

Uzglabāšanas apstākļus skatīt lietošanas instrukcijā.

Tikai vienai lietošanas reizei.

Lietošanai bērniem

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
ŠĻIRCES ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Amsparity 20 mg injekcija
adalimumabum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

20 mg/0,4 ml

6. CITS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Amsparity 40 mg/0,8 ml šķīdums injekcijām
adalimumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Viens 0,8 ml flakons satur 40 mg adalimumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: L-histidīns, L-histidīna hidrochlorīda monohidrāts, saharoze, dinātrijs edetāta dihidrāts, L-metionīns, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

Satur 2 kartona kastītes, no kurām katra paredzēta tikai vienai injekcijai

Katra kartona kastīte satur:

- 1 flakons
- 1 sterila šļirce injekcijām
- 1 sterila adata
- 1 sterils flakona adapters
- 2 spirta salvetes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Lietošanai bērniem

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/19/1415/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Amsparity 40 mg/0,8 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Iekšējā kartona kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Amsparity 40 mg/0,8 ml šķīdums injekcijām
adalimumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Viens 0,8 ml flakons satur 40 mg adalimumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: L-histidīns, L-histidīna hidrochlorīda monohidrāts, saharoze, dinātrija edetāta dihidrāts, L-metionīns, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 flakons

1 sterila šļirce injekcijām

1 sterila adata

1 sterils flakona adapters

2 spirta salvetes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Tikai vienai lietošanas reizei.

Lietošanai bērniem

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/19/1415/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Amsparity 40 mg/0,8 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**Flakona etiķete****1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Amsparity 40 mg/0,8 ml injekcija
adalimumabum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

40 mg/0,8 ml

6. CITS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Amsparity 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
adalimumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Viena 0,8 ml pilnšļirce satur 40 mg adalimumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: L-histidīns, L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts, saharoze, dinātrija edetāta dihidrāts, L-metionīns, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 pilnšļirce

2 spirta salvetes

2 pilnšļirces

2 spirta salvetes

4 pilnšļirces

4 spirta salvetes

6 pilnšļirces

6 spirta salvetes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Tikai vienai lietošanas reizei.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Uzglabāt šļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/19/1415/003
EU/1/19/1415/004
EU/1/19/1415/005
EU/1/19/1415/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Amsparity 40 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
TEKSTS UZ PAPLĀTES PAMATNES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Amsparity 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
adalimumabum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer Europe MA EEIG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITS

Uzglabāšanas apstākļus skatīt lietošanas instrukcijā.

Tikai vienai lietošanas reizei

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
ŠĻIRCES ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Amsparity 40 mg injekcija
adalimumabum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

40 mg/0,8 ml

6. CITS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Amsparity 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
adalimumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Viena 0,8 ml pildspalvveida pilnšļirce satur 40 mg adalimumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: L-histidīns, L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts, saharoze, dinātrija edetāta dihidrāts, L-metionīns, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 pildspalvveida pilnšļirce

2 spirta salvetes

2 pildspalvveida pilnšļirces

2 spirta salvetes

4 pildspalvveida pilnšļirces

4 spirta salvetes

6 pildspalvveida pilnšļirces

6 spirta salvetes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Tikai vienai lietošanas reizei.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/19/1415/007
EU/1/19/1415/008
EU/1/19/1415/009
EU/1/19/1415/010

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Amsparity 40 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCES ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Amsparity 40 mg injekcija
adalimumabum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

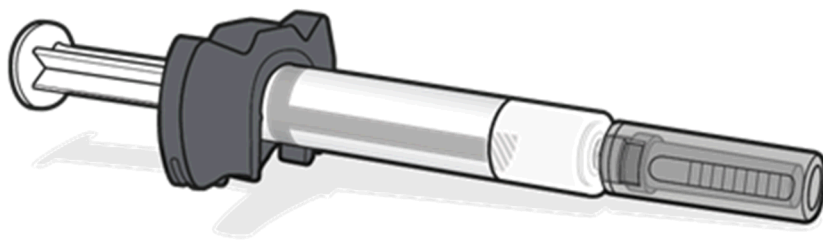
40 mg/0,8 ml

6. CITS

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Amsparity 20 mg šķīdums injekcijām pilnšīrce adalimumabum



Pirms zāļu lietošanas Jūsu bērnam uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Jūsu bērna ārsts Jums iedos arī pacienta atgādinājuma kartīti, kas satur svarīgu informāciju par drošu lietošanu, ar ko Jums jāiepazīstas pirms Amsparity lietošanas Jūsu bērnam un ārstēšanās laikā ar Amsparity. Glabājiet šo pacienta atgādinājuma kartīti pie sevis vai Jūsu bērna.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet Jūsu bērna ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jūsu bērnam. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes kā Jūsu bērnam.
- Ja Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar Jūsu bērna ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Amsparity un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Amsparity lietošanas Jūsu bērnam
3. Kā lietot Amsparity
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Amsparity
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Amsparity un kādam nolūkam to lieto

Amsparity satur aktīvo vielu adalimumabu, zāles, kas iedarbojas uz Jūsu bērna ķermeņa imūno (aizsardzības) sistēmu.

Amsparity ir paredzēts lietot šādu iekaisīgu slimību ārstēšanai:

- poliartrikulārs juvenīls idiopātisks artrīts;
- ar entezītu saistīts artrīts bērniem;
- perēkļainā psoriāze bērniem;
- Krona slimība bērniem;
- uveīts bērniem.

Amsparity aktīvā viela, adalimumabs, ir monoklonālā antivielas. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas ķermenī saistās pie noteikta mērķa.

Adalimumaba mērķis ir cita olbaltumviela, ko sauc par audzēja nekrozes faktoru (*tumour necrosis factor*, TNF- α), kas ir iesaistīts imūnā (aizsardzības) sistēmā un kura līmenis ir paaugstināts iepriekš minēto iekaisuma slimību gadījumā. Piesaistoties TNF- α , Amsparity bloķē tā darbību un samazina iekaisumu pacientiem ar šīm slimībām.

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts ir iekaisīga locītavu slimība, kas parasti pirmo reizi izpaužas bērnībā.

Amsparity lieto, lai ārstētu poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu bērniem un pusaudžiem vecumā no 2 līdz 17 gadiem. Jūsu bērnam vispirms var tikt nozīmētas citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, Jūsu bērnam tiks nozīmēts Amsparity, lai ārstētu poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu.

Ar entezītu saistīts juvenīlais idiopātiskais artrīts

Ar entezītu saistīts juvenīlais idiopātiskais artrīts ir iekaisuma slimība locītavās un vietās, kurās cīpslas savienojas ar kaulu.

Amsparity lieto, lai ārstētu ar entezītu saistītu artrītu bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem. Jūsu bērnam vispirms var tikt nozīmētas citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, Jūsu bērnam tiks nozīmēts Amsparity, lai ārstētu ar entezītu saistīto artrītu.

Perēkļainā psoriāze bērniem

Perēkļainā psoriāze ir iekaisīga ādas slimība, kurai raksturīgi sārti, plēkšņaini, sabiezējuši ādas plankumi, kas pārklāti ar sudrabetām zvīņām. Perēkļainā psoriāze var skart arī nagus, tos sadrupinot, padarot biezus un atdalot no naga gultnes, kas var būt sāpīgi. Tiek uzskatīts, ka psoriāzi izraisa organisma imūnās sistēmas problēma, kas rada pastiprinātu ādas šūnu veidošanos.

Amsparity tiek lietots smagas perēkļainas psoriāzes ārstēšanai bērniem un pusaudžiem vecumā no 4 līdz 17 gadiem, kuriem nav palīdzējušas uz ādas uzklātās zāles un ārstēšana ar ultravioleto gaismu vai kuriem šīs terapijas nav piemērotas.

Krona slimība bērniem

Krona slimība ir iekaisīga gremošanas trakta slimība.

Amsparity lieto, lai ārstētu Krona slimību bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem.

Ja Jūsu bērnam ir Krona slimība, viņam vispirms dos citas zāles. Ja Jūsu bērnam zāles neiedarbosies pietiekami labi, Jūsu bērnam parakstīs Amsparity, lai mazinātu Krona slimības pazīmes un simptomus.

Uveīts bērniem

Neinfekciozs uveīts ir iekaisīga rakstura slimība, kas bojā noteiktas acs daļas. Šis iekaisums var pasliktināt redzi un/vai radīt plankumus acī, piemēram, melnus punktus vai smalkas līnijas, kas kustas redzes laukā. Amsparity samazina šo iekaisumu.

Amsparity tiek lietots, lai ārstētu bērnus no 2 gadu vecuma un pusaudžus, kuriem ir hronisks neinfekciozs uveīts kopā ar acs priekšējās daļas iekaisumu.

Jūsu bērnam vispirms var būt nozīmētas citas zāles. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, jūsu bērnam tiks nozīmēts Amsparity, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

2. Kas Jums jāzina pirms Amsparity lietošanas Jūsu bērnam

Nelietojiet Amsparity šādos gadījumos

- Ja Jūsu bērnam ir alerģija pret adalimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jūsu bērnam ir smaga infekcija, tai skaitā aktīva tuberkuloze, sepse (asins saindēšanās) vai oportūnistiskas infekcijas (neparastas infekcijas, kas saistītas ar novājinātu imūnsistēmu). Svarīgi pastāstīt bērna ārstam, ja Jūsu bērnam ir infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, noguruma sajūta, problēmas ar zobiem (skatīt “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).
- Ja Jūsu bērnam ir vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja. Svarīgi pastāstīt Jūsu bērna ārstam, ja Jūsu bērnam ir bijušas vai ir nopietnas sirds problēmas (skatīt “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Amsparity lietošanas konsultējieties ar Jūsu bērna ārstu vai farmaceitu.

Svarīgi, lai Jūs un Jūsu bērna ārsts pieraksta Jūsu bērna zāļu tirdzniecības nosaukumu un sērija numuru.

Alerģiskas reakcijas

- Ja Jūsu bērnam rodas alerģiskas reakcijas ar tādiem simptomiem kā spiedoša sajūta krūškurvī, apgrūtināta elpošana, reibonis, pietūkums vai izsitumi, vairs neinjicējiet Amsparity un nekavējoties konsultējieties ar Jūsu bērna ārstu, jo retos gadījumos šīs reakcijas var būt dzīvībai bīstamas.

Infekcijas

- Ja Jūsu bērnam ir infekcija, arī ilgstoša vai vienas ķermeņa daļas infekcija (piemēram, čūla uz kājas), pirms Amsparity lietošanas uzsākšanas konsultējieties ar Jūsu bērna ārstu. Ja Jums ir šaubas, lūdzu, sazinieties ar sava bērna ārstu.
- Kamēr Jūsu bērns tiek ārstēts ar Amsparity, viņam var vieglāk rasties infekcijas. To risks var būt lielāks, ja bērnam ir kāda plaušu patoloģija. Šīs infekcijas var būt smagas un ietver tuberkulozi, vīrusu, sēnīšu, parazītu vai baktēriju izraisītas infekcijas vai citas oportūnistiskas infekcijas (neparasti infekciozi organismi) un sepse (asins saindēšanās). Šīs infekcijas retos gadījumos var būt dzīvībai bīstamas. Svarīgi pastāstīt bērna ārstam, ja bērnam rodas drudzis, brūces, nogurums vai zobu bojājumi. Jūsu bērna ārsts var ieteikt uz laiku pārtraukt Amsparity lietošanu.

Tuberkuloze

- Tā kā ir ziņots, ka pacientiem, kas tika ārstēti ar adalimumabu, bijuši saslimšanas gadījumi ar tuberkulozi, Jūsu bērna ārsts pirms ārstēšanas ar Amsparity pārbaudīs, vai bērnam nav tuberkulozes pazīmes vai simptomi. Šādas pārbaudes paredz rūpīgu medicīnisku izmeklēšanu, arī iepazīšanos ar Jūsu bērna anamnēzi un izmeklējumus (piemēram, krūškurvja rentgenizmeklējumus un tuberkulīna testu). Pārbaudes veikšana un rezultāti jāieraksta Jūsu bērna pacienta atgādinājuma kartītē.
- Ļoti svarīgi pastāstīt bērna ārstam, ja Jūsu bērnam kādreiz ir bijusi tuberkuloze vai ja bijis ciešā saskarsmē ar kādu, kuriem ir bijusi tuberkuloze. Ja Jūsu bērnam ir aktīva tuberkuloze, nelietojiet Amsparity.
- Terapijas laikā tuberkuloze var attīstīties pat tad, ja Jūsu bērns ir saņēmis profilaktisku prettuberkulozes terapiju.

- Ja tuberkulozes simptomi (piemēram, klepus, kas nepāriet, ķermeņa masas samazināšanās, enerģijas trūkums, viegls drudzis) vai jebkura cita infekcija rodas ārstēšanas laikā vai pēc tās, nekavējoties pastāstiet par to ārstam.

Ceļojuma/atkārtota infekcija

- Pastāstiet Jūsu bērna ārstam, ja Jūsu bērns ir dzīvojis vai ceļojis reģionos ar endēmiskām (apvidū esošām) sēnīšinfekcijām, kā histoplazmoze, kokcidiodomikoze vai blastomikoze.
- Informējiet Jūsu bērna ārstu, ja Jūsu bērnam ir infekcijas, kas turpina atkārtoties, vai citas patoloģijas, kas palielina infekciju risku.
- Jums un Jūsu bērna ārstam jāpievērš īpaša uzmanība infekcijas pazīmēm, kamēr Jūsu bērnu ārstē ar Amsparity. Svarīgi pastāstīt bērna ārstam, ja bērnam rodas kādi infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, nogurums vai zobu bojājumi.

B hepatīts

- Ja Jūsu bērns ir B hepatīta vīrusa (HBV) nēsātājs, ja viņam ir aktīva HBV infekcija vai ja domājat, ka Jūsu bērnam ir HBV infekcijas risks, informējiet Jūsu bērna ārstu. Jūsu bērna ārstam jāveic Jūsu bērnam HBV tests. Adalimumabs var reaktivizēt HBV infekciju šī vīrusa nēsātājiem. Dažos retos gadījumos, it īpaši, ja Jūsu bērns lieto citas zāles, kas nomāc imūno sistēmu, HBV reaktivācija var apdraudēt dzīvību.

Ķirurģiskas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras

- Ja Jūsu bērnam tiek plānotas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras, informējiet Jūsu bērna ārstu, ka bērns saņem Amsparity. Jūsu bērna ārsts var ieteikt uz laiku pārtraukt Amsparity lietošanu.

Demielinizējoša slimība

- Ja Jūsu bērnam ir vai attīstās demielinizējoša slimība (slimība, kas skar izolējošo slāni ap nerviem, piemēram, multiplā skleroze), bērna ārsts izlems, vai Jūsu bērns var lietot vai turpināt lietot Amsparity. Nekavējoties informējiet sava bērna ārstu, ja bērnam ir tādi simptomi kā redzes izmaiņas, roku vai kāju vājums vai kādas ķermeņa daļas nejutīgums vai tirpšana.

Vakcinācija

- Noteiktas vakcīnas satur dzīvas, bet novājinātas formas, slimību izraisošas baktērijas vai vīrusus, kas var izraisīt infekcijas, un tās nedrīkst saņemt Amsparity terapijas laikā. Konsultējieties ar bērna ārstu pirms bērna saņem jebkuru vakcīnu. Ja iespējams, bērnus ieteicams vakcinēt ar visām vecumam atbilstošām vakcīnām pirms ārstēšanas ar Amsparity. Ja Jūsu meita savas grūtniecības laikā ir saņēmusi Amsparity, paaugstināts infekciju risks viņas bērnam var būt pat aptuveni piecus mēnešus pēc tam, kad Jūsu meita grūtniecības laikā ir saņēmusi pēdējo Amsparity devu. Ir svarīgi pastāstīt viņas mazuļa ārstam un citiem veselības aprūpes speciālistiem par to, ka grūtniecības laikā viņa lietojusi Amsparity, lai viņi varētu pieņemt lēmumu, kad viņas mazulim ir jāsaņem jebkāda vakcīna.

Sirds mazspēja

- Svarīgi pastāstīt Jūsu bērna ārstam, ja Jūsu bērnam ir bijušas vai ir nopietnas sirds problēmas. Ja Jūsu bērnam ir viegla sirds mazspēja un viņš tiek ārstēts ar Amsparity, Jūsu ārstam rūpīgi jāuzrauga viņa sirds mazspējas gaita. Ja viņam rodas jauni vai pastiprinās sirds mazspējas simptomi (piemēram, aizdusa, kāju pietūkums), nekavējoties sazinieties ar Jūsu bērna ārstu.

Drudzis, zilumi, asiņošana vai bālums

- Dažiem pacientiem organisms var nespēt veidot pietiekami daudz asins šūnu, kas cīnās pret infekcijām vai palīdz apturēt asiņošanu. Ja Jūsu bērnam sākas drudzis, kas nepāriet, viegli rodas zilumi vai sākas asiņošana, vai arī viņš ir ļoti bāls, nekavējoties par to informējiet Jūsu bērna ārstu. Jūsu bērna ārsts var izlemt pārtraukt ārstēšanu.

Vēzis

- Ļoti retos gadījumos bērniem un pieaugušiem, kas lieto adalimumabu vai citus TNF- α blokatorus, ir bijuši noteikta veida vēža gadījumi. Cilvēki ar smagāku reimatoīdā artrīta veidu, kuriem slimība ir bijusi ilgu laiku, var būt augstāks limfomas vai leikozes risks (vēzis, kas ietekmē asins šūnas vai kaulu smadzenes). Ja Jūsu bērns saņem Amsparity, var paaugstināties limfomas, leikozes vai citu vēža formu risks. Retos gadījumos pacientiem, kuri lietojuši adalimumabu, tika novērota retāka, smagas formas limfoma. Daži no šiem pacientiem tika ārstēti arī ar azatiopriņu vai merkaptopurīnu. Pastāstiet Jūsu bērna ārstam, ja Jūsu bērns kopā ar Amsparity lieto azatiopriņu vai merkaptopurīnu.
- Turklāt pacientiem, kuri lietojuši adalimumabu, novēroti nemelanomas ādas vēža gadījumi. Ja ārstēšanas laikā vai pēc tās parādās jauni bojātās ādas laukumi vai mainās esošo bojātās ādas zīmju vai laukumu izskats, pastāstiet to Jūsu bērna ārstam.
- Ar citiem TNF- α blokatoriem ārstētiem pacientiem ar noteikta veida plaušu slimību, ko sauc par hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), bijuši gadījumi ar citiem vēža veidiem, kas nav limfoma. Ja Jūsu bērnam ir HOPS vai ja viņš ir liels smēķētājs, Jums jāapspiež ar Jūsu bērna ārstu, vai ārstēšana ar TNF- α blokatoru Jūsu bērnam ir piemērota.

Autoimūna slimība

- Retos gadījumos ārstēšana ar Amsparity var izraisīt vilkēdei līdzīgu sindromu. Sazinieties ar Jūsu bērna ārstu, ja rodas simptomi, kā ilgstoši, neizskaidrojamas izcelsmes izsitumi, drudzis, locītavu sāpes vai nogurums.

Citas zāles un Amsparity

Pastāstiet Jūsu bērna ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras Jūsu bērns ir lietojis pēdējā laikā, lieto vai varētu lietot.

Amsparity var lietot vienlaicīgi ar metotreksātu vai noteiktiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (piemēram, sulfasalazīns, hidroksihlorohīns, leflunomīds un injicējamie zelta preparāti), kortikosteroīdiem vai pretsāpju līdzekļiem, ieskaitot nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NPL).

Jūsu bērns nedrīkst lietot Amsparity kopā ar zālēm, kas satur aktīvo vielu anakinru vai abataceptu, jo paaugstinās smagas infekcijas risks. Vienlaicīga adalimumaba lietošana ar citiem TNF antagoniņiem un anakinru vai abataceptu nav ieteicama, jo iespējams paaugstināts infekciju risks, tai skaitā smagu infekciju attīstības un citas iespējamās farmakoloģiskās mijiedarbības risks. Ja Jums ir jautājumi, jautājiet Jūsu bērna ārstam.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Jūsu meitai ieteicams apsvērt piemērota pretapaugļošanās līdzekļa lietošanu, lai novērstu grūtniecību, un tā lietošana būtu jāturpina vismaz 5 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar Amsparity.

Ja Jūsu meitai ir iestājusies grūtniecība, ja viņa domā, ka viņai varētu būt iestājusies grūtniecība, vai viņa plāno grūtniecību, konsultējieties ar viņas ārstu par šo zāļu lietošanu.

Amsparity grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja tas ir nepieciešams.

Saskaņā ar grūtniecības pētījumu, iedzimtu defektu risks gadījumos, kad mātes grūtniecības laikā bija saņēmušas adalimumabu, nepārsniedza risku, kāds bija tad, ja mātes ar to pašu slimību adalimumabu nesaņēma.

Amsparity drīkst lietot, barojot bērnu ar krūti.

Ja Jūsu meita saņem Amsparity grūtniecības laikā, viņas mazulim var būt paaugstināts infekcijas risks. Pirms viņas mazulis saņem jebkādu vakcīnu, ir svarīgi pastāstīt Jūsu meitas mazuļa ārstam un citiem veselības aprūpes speciālistiem par to, ka grūtniecības laikā Jūsu meita lietojusi Amsparity. Plašāku informāciju par vakcīnām skatiet punktā “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Amsparity var būt neliela ietekme uz Jūsu bērna spēju vadīt transportlīdzekli, braukt ar velosipēdu vai apkalpot mehānismus. Pēc Amsparity lietošanas iespējama istabas rotēšanas sajūta (vertigo) un redzes traucējumi.

Amsparity satur polisorbātu 80

Šīs zāles satur 0,08 mg polisorbāta 80 katrā 0,4 ml vienas devas pilnšļircē, kas atbilst 0,2 mg/ml polisorbāta 80. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jūsu bērnam ir kādas zināmas alerģijas.

Amsparity satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 0,4 ml devā – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Amsparity

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā Jūsu bērna ārsts, medmāsa vai farmaceits Jums ir teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam, medmātai vai farmaceitam.

Ieteicamās Amsparity devas visu reģistrēto indikāciju gadījumos ir norādītas turpmāk tabulā. Ja Jūsu bērnam nepieciešama cita deva, Jūsu bērna ārsts var nozīmēt cita stipruma Amsparity.

Amsparity injicē zem ādas (subkutāni).

Poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts		
Vecums vai ķermeņa svars	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Bērni un pusaudži no 2 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 30 kg	40 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams
Bērni un pusaudži no 2 gadu vecuma ar ķermeņa masu no 10 kg līdz mazāk par 30 kg	20 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams

Ar entezītu saistīts artrīts bērniem		
Vecums vai ķermeņa svars	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Bērni un pusaudži no 6 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 30 kg	40 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams

Ar entezītu saistīts artrīts bērniem		
Vecums vai ķermeņa svars	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Bērni un pusaudži no 6 gadu vecuma ar ķermeņa masu no 15 kg līdz mazāk par 30 kg	20 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams

Perēklainā psoriāze bērniem		
Vecums vai ķermeņa svars	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Bērni un pusaudži vecumā no 4 līdz 17 gadiem ar ķermeņa masu vismaz 30 kg	Pirmā deva ir 40 mg, kam seko 40 mg pēc vienas nedēļas. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Nav piemērojams
Bērni un pusaudži vecumā no 4 līdz 17 gadiem ar ķermeņa masu no 15 kg līdz mazāk par 30 kg	Pirmā deva ir 20 mg, kam seko 20 mg pēc vienas nedēļas. Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.	Nav piemērojams

Krona slimība bērniem		
Vecums vai ķermeņa svars	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Bērni un pusaudži vecumā no 6 līdz 17 gadiem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg	Pirmā deva ir 80 mg, kam seko 40 mg deva pēc divām nedēļām. Ja nepieciešama straujāka atbildes reakcija, Jūsu bērna ārsts kā pirmo devu var nozīmēt 160 mg, kam seko 80 mg deva pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Jūsu bērna ārsts devu var palielināt līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.
Bērni un pusaudži no 6 līdz 17 gadu vecuma, kuru svars ir mazāks par 40 kg	Pirmā deva ir 40 mg, kam seko 20 mg deva pēc divām nedēļām. Ja nepieciešama straujāka atbildes reakcija, ārsts kā pirmo devu var nozīmēt 80 mg, kam seko 40 mg deva pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.	Jūsu bērna ārsts devu saņemšanas biežumu var palielināt līdz 20 mg katru nedēļu.

Uveīts bērniem		
Vecums vai ķermeņa svars	Cik daudz un cik bieži lietot?	Piezīmes
Bērni un pusaudži no 2 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 30 kg	20 mg katru otro nedēļu	Jūsu bērna ārsts var nozīmēt 40 mg sākotnējo devu, kas jālieto vienu nedēļu pirms tiek uzsākts lietot parasto devu, kas ir 20 mg katru otro nedēļu. Amsparity ieteicams lietot kombinācijā ar metotreksātu.
Bērni un pusaudži no 2 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir vismaz 30 kg.	40 mg katru otro nedēļu	Jūsu bērna ārsts var nozīmēt 80 mg sākotnējo devu, kas jālieto vienu nedēļu pirms tiek uzsākts lietot parasto devu, kas ir 40 mg katru otro nedēļu. Amsparity ieteicams lietot kombinācijā ar metotreksātu.

Lietošanas metode un ievadišanas veids

Amsparity ievada injekcijas veidā zem ādas (subkutānas injekcijas veidā).

Detalizēti norādījumi par to, kā injicēt Amsparity (norādījumi par lietošanu), ir doti šīs instrukcijas beigās.

Ja esat lietojis Amsparity vairāk nekā noteikts

Ja esat nejauši injicējis savam bērnam Amsparity vairāk nekā vajadzīgs, sazinieties ar Jūsu bērna ārstu vai farmaceitu un izskaidrojiet, ka Jūsu bērns ir lietojis vairāk zāļu nekā paredzēts. Vienmēr paņemiet līdzī zāļu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis lietot Amsparity

Ja esat aizmirsis veikt savam bērnam Amsparity injekciju, injicējiet nākamo Amsparity devu uzreiz, kad atceraties. Tad lietojiet nākamo devu pēc sākumā noteiktā grafika, it kā Jūs nebūtu aizmirsis injicēt devu.

Ja Jūsu bērns pārtrauc lietot Amsparity

Lēmums par Amsparity lietošanas pārtraukšanu ir jāaespriež ar Jūsu bērna ārstu. Pēc terapijas pārtraukšanas Jūsu bērna slimību simptomi var atkal atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet sava bērna ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lielākā daļa blakusparādību ir vieglas vai vidēji smagas. Taču dažas var būt tik nopietnas, ka nepieciešama ārstēšana. Blakusparādības var parādīties laikā līdz 4 mēnešiem pēc pēdējās Amsparity injekcijas.

Ja pamanāt kādas no tālāk minētajām pazīmēm, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību:

- izteikti izsitumi, nātrene vai citas alerģiskas reakcijas pazīmes;
- pietūkusi seja, rokas, kājas;

- apgrūtināta elpošana, rīšana;
- aizdusa fiziskas aktivitātes laikā vai atguļoties, vai kāju pietūkums.

Pēc iespējas drīzāk informējiet sava bērna ārstu, ja Jums ir kaut kas no tālāk minētā:

- infekcijas pazīmes un simptomi, kā drudzis, slikta dūša, brūces, zobu problēmas, dedzinoša sajūta urinējot, vājuma vai noguruma sajūta vai klepus;
- simptomi, kas liecina par nervu traucējumiem, piemēram, durstīšana, nejutīgums, redzes dubultošanās vai vājums rokās vai kājās;
- ādas vēža pazīmes, piemēram, pietūkums vai atklāta brūce, kas nesadzīst;
- pazīmes un simptomi, kas liecina par asins sastāva pārmaiņām – piemēram, nepārejošs drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums.

Iepriekš minētās pazīmes un simptomi var norādīt uz zemāk minētām blakusparādībām, kas novērotas adalimumaba lietošanas gadījumā:

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- reakcijas injekcijas vietā (tai skaitā sāpes, pietūkums, apsārtums vai nieze);
- elpceļu infekcijas (tai skaitā saaukstēšanās, iesnas, deguna blakusdobumu infekcija, pneimonija);
- galvassāpes;
- sāpes vēderā;
- slikta dūša un vemšana;
- izsitumi;
- sāpes muskuļos vai locītavās.

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- nopietnas infekcijas (tai skaitā asins saindēšanās un gripa);
- zarnu infekcijas (tai skaitā gastroenterīts);
- ādas infekcijas (tai skaitā celulīts un jostas roze);
- ausu infekcija;
- mutes dobuma infekcijas (tai skaitā zobu infekcijas un aukstumpumpas);
- dzimumceļu infekcijas;
- urīnceļu infekcijas;
- sēnīšinfekcijas;
- locītavu infekcijas;
- labdabīgi audzēji;
- ādas vēzis;
- alerģiskas reakcijas (tai skaitā sezonāla alerģija);
- dehidratācija;
- garastāvokļa izmaiņas (tai skaitā depresija);
- trauksme;
- grūtības aizmigt;
- jušanas traucējumi, piemēram, tirpšanas, durstīšanas sajūta un nejutība;
- migrēna;
- nervu saknišu nospiedumu simptomi (tai skaitā sāpes muguras un kājās);
- redzes traucējumi;
- acu iekaisums;
- plakstiņu iekaisums un acu pietūkums;
- reibonis (sajūta par istabas griešanos);
- sajūta, ka sirds darbojas ļoti ātri;
- paaugstināts asinsspiediens;
- pietvīkums;

- hematoma (blīvs pietūkums ar asins recekli);
- klepus;
- astma;
- elpas trūkums;
- kuņģa un zarnu trakta asiņošana;
- dispepsija (gremošanas traucējumi, meteorisms, dedzināšana aiz krūšu kaula);
- skābes atviļņa slimība;
- saussais sindroms (tai skaitā sausas acis un sausa mute);
- nieze;
- niezoši izsitumi;
- asinsizplūdumi;
- ādas iekaisums (piemēram, ekzēma);
- nagu lūšana roku un kāju pirkstiem;
- pastiprināta svīšana;
- matu izkrišana;
- psoriāzes rašanās vai pastiprināšanās;
- muskuļu spazmas;
- asinis urīnā;
- nieru darbības traucējumi;
- sāpes krūtīs;
- tūska (šķidruma uzkrāšanās ķermenī, kas izraisa skarto audu pietūkumu);
- drudzis;
- trombocītu skaita mazināšanās asinīs ar palielinātu asiņošanas vai asinsizplūdumu risku;
- dzīšanas traucējumi.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- oportūnistiskas infekcijas (tai skaitā tuberkuloze un citas infekcijas), kas rodas, kad ir samazināta organisma pretošanās spēja pret slimībām;
- neiroloģiskas infekcijas (tai skaitā vīrusu meningīts);
- acu infekcijas;
- bakteriālas infekcijas;
- divertikulīts (resno zarnu iekaisums un infekcija);
- vēzis, tai skaitā vēzis, kas skar limfātisko sistēmu (limfoma), un melanoma (ādas vēža veids);
- imūnās sistēmas traucējumi, kas var skart plaušas, ādu un limfmezglus (biežāk izpaužas kā slimība, ko sauc par sarkoidozi);
- vaskulīts (iekaisums asinsvados);
- trīce (drebēšana);
- neiropātija (nervu bojājums);
- insults;
- redzes dubultošanās;
- dzirdes zudums, dzīkstēšana;
- neregulāra sirdsdarbība, piemēram, sirds pārsitieni;
- sirdsdarbības traucējumi, kuru rezultātā var rasties elpas trūkums vai potīšu pietūkums;
- sirdslēkme;
- maisiņš lielas artērijas sienā, vēnas iekaisums un trombs, asinsvada aizsprostošanās;
- plaušu slimības, kas izraisa elpas trūkumu (tai skaitā iekaisums);
- plaušu embolija (aizsprostojums plaušu artērijā);
- izsvīdums pleiras telpā (pārmērīga šķidruma uzkrāšanās pleiras dobumā);
- aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas rada smagas sāpes vēderā un mugurā;
- rīšanas traucējumi;
- sejas tūska (sejas pietūkums);
- žultspūšļa iekaisums, žultsakmeņi;
- taukainā hepatoze (tauku uzkrāšanās aknu šūnās);

- nakts svīšana;
- rēta;
- patoloģiska muskuļu noārdīšanās;
- sistēmiska sarkanā vilkēde (imūnās sistēmas traucējumi, kas ietver ādas, sirds, plaušu, locītavu un citu orgānu sistēmu iekaisumu);
- miega traucējumi;
- impotence;
- iekaisumi.

Reti (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- leikoze (vēzis, kas skar asinis un kaulu smadzenes);
- smaga alerģiska reakcija ar šoku;
- multiplā skleroze;
- nervu traucējumi (piemēram, aci savienojošā redzes nerva iekaisums un Gijēna-Barē sindroms, kas ir slimība, kura izraisa muskuļu vājumu, neparastas sajūtas, tirpšanu rokās un ķermeņa augšdaļā);
- sirdsdarbības apstāšanās;
- plaušu fibroze (rētošanās plaušās);
- zarnu performācija (caurumi zarnu sienā);
- hepatīts (aknu iekaisums);
- B hepatīta infekcijas reaktivācija;
- autoimūnais hepatīts (aknu iekaisums, ko izraisa pati paša organisma imūnā sistēma);
- ādas vaskulīts (ādas asinsvadu iekaisums);
- Stīvensa-Džonsona sindroms (dzīvību apdraudoša reakcija ar gripai līdzīgiem simptomiem un izsitumiem, kas saistīti ar čūlu veidošanos);
- sejas tūska (sejas pietūkums), kas saistīta ar alerģiskām reakcijām;
- *erythema multiforme* (iekaisuši ādas izsitumi);
- vilkēdei līdzīgs sindroms;
- angioedēma (lokāls ādas pietūkums);
- lihenoida ādas reakcija (niezoši sarkanbrūni ādas izsitumi).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- hepatospleniska T šūnu limfoma (reti sastopams asins vēzis, bieži ar letālu iznākumu);
- Merkela šūnu karcinoma (ādas vēža paveids);
- Kapoši sarkoma – rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpursarkani bojājumi uz ādas;
- aknu mazspēja;
- stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu, pasliktināšanās (kad izsitumiem uz ādas pievienojas muskuļu vājums);
- ķermeņa masas pieaugums (vairumam pacientu ķermeņa masas pieaugums bija neliels).

Dažām adalimumaba lietotājiem novērotajām blakusparādībām nav simptomu, un tās var atklāt, tikai veicot asins analīzes. Šādas blakusparādības:

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- mazs leukocītu skaits asinīs;
- mazs eritrocītu skaits asinīs;
- paaugstināts lipīdu līmenis asinīs;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- liels leukocītu skaits asinīs;
- mazs trombocītu skaits asinīs;
- paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs;
- patoloģisks nātrija līmenis asinīs;
- zems kalcija līmenis asinīs;
- zems fosfāta līmenis asinīs;
- augsts cukura līmenis asinīs;
- augsts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs;
- autoantivielas asinīs;
- zems kālija līmenis asinīs.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- paaugstināts bilirubīna līmenis (asinsanalīzes par aknām).

Reti (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- mazs leukocītu, eritrocītu un trombocītu skaits asinīs.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Amsparity

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes/plāksnītes/kastītes pēc “EXP”.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Alternatīva uzglabāšana:

Kad nepieciešams (piemēram, ceļojot), atsevišķu Amsparity pilnšļirci var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30°C) ne ilgāk kā 30 dienas – sargājot no gaismas. Kad vien pilnšļirce ir izņemta no ledusskapja uzglabāšanai istabas temperatūrā, pilnšļirce **jāizlieto 30 dienu laikā vai jāiznīcina**, pat gadījumā, ja pilnšļirce atlikta atpakaļ ledusskapī.

Jums ir jāpieraksta datums, kad pilnšļirce ir pirmo reizi izņemta no ledusskapja, un datums, pēc kura tā ir jāiznīcina.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt sava bērna ārstam vai farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Amsparity satur

Aktīvā viela ir adalimumabs (*adalimumabum*).

Citas sastāvdaļas ir L-histidīns, L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts, saharoze, dinātrijs edetāta dihidrāts, L-metionīns, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktā “Amsparity satur polisorbātu 80” un “Amsparity satur nātriju”).

Amsparity pilnšļirces ārējais izskats un iepakojums

Amsparity 20 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē lietošanai bērniem ir sterils 0,4 ml šķīdums, kas satur 20 mg adalimumaba.

Amsparity pilnšļirce ir stikla šļirce, kas satur dzidru, bezkrāsainu vai ļoti gaiši brūnu adalimumaba šķīdumu.

Amsparity pilnšļirces ir pieejamas iepakojumos ar 2 pilnšļircēm kopā ar 2 spirta salvetēm.

Amsparity var būt pieejams flakonos, pilnšļircēs un/vai pildspalvveida pilnšļircēs.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
Zaventem 1930
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0) 30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer România S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta:

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu>.

NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

Amsparity (adalimumabs)

20 mg

Vienas devas pilnšļirce subkutānai injekcijai

Saglabājiet šo instrukciju! Šie norādījumi ir par to, kā soli pa solim sagatavot un veikt injekciju. Uzglabāt Amsparity pilnšļirci ledusskapī 2°C līdz 8°C temperatūrā.

Līdz lietošanas brīdim uzglabāt Amsparity pilnšļirci oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no tiešas saules gaismas.

Ja nepieciešams, piemēram, Jūsu un Jūsu bērna ceļojuma laikā, Amsparity pilnšļirci var uzglabāt istabas temperatūrā līdz 30°C, līdz 30 dienām.

Uzglabāt Amsparity, injekcijas piederumus un visas citas zāles bērniem nepieejamā vietā.

Amsparity injekcijām tiek piegādāts vienreizlietojamā pilnšļircē, kas satur zāles vienai devai.

Nemēģiniet injicēt savam bērnam Amsparity, kamēr neesat izlasījis(-usi) un sapratis(-usi) šos norādījumus par lietošanu. Ja Jūsu bērna ārsts, medmāsa vai farmaceits izlemj, ka Jūs varētu veikt Amsparity injekcijas savam bērnam mājās, Jums ir jāsaņem apmācība, kā pareizi sagatavot un injicēt Amsparity.

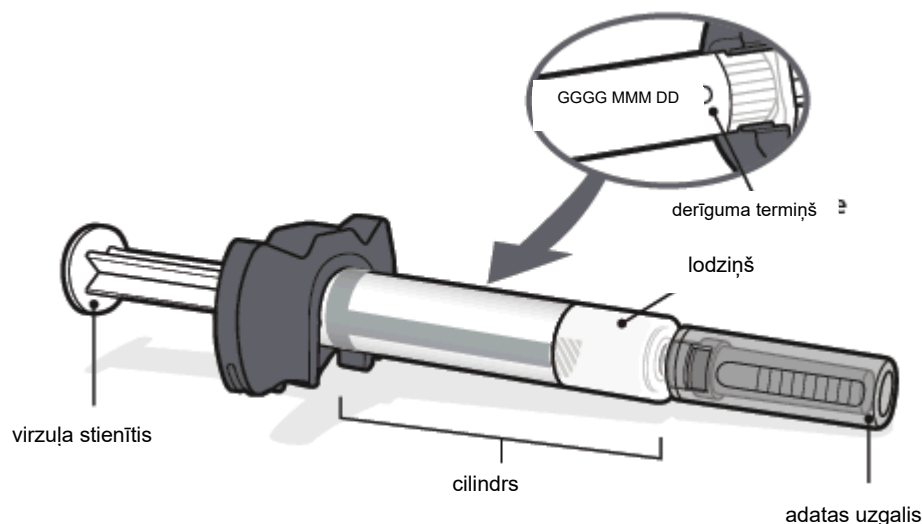
Tāpat ir svarīgi konsultēties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu, lai pārliecinātos, ka saprotat Amsparity dozēšanas norādījumus savam bērnam. Lai vieglāk atcerētos Amsparity injicēšanas laikus, varat priekšlaicīgi aizpildīt kalendāru. Ja Jums ir kādi jautājumi par pareizu Amsparity injicēšanas veidu, konsultējieties ar sava bērna ārstu, medmāsu vai farmaceitu.

Pēc atbilstošas apmācības Jūs pats(-i) vai kāda cita persona, piemēram ģimenes loceklis vai draugs, varēs injicēt Amsparity injekcijas Jūsu bērnam.

1. Nepieciešamie materiāli

- Katras Amsparity injekcijas veikšanai Jums būs vajadzīgi tālāk norādītie materiāli. Atrodiet tīru, līdzenu virsmu, kur novietot materiālus.
 - 1 Amsparity pilnšļirce paplātē, kas ievietota kartona kastītē;
 - 1 spirta salvēte, kas ievietota kartona kastītē;
 - 1 vates vai marles tampons (nav iekļauts komplektā Amsparity kartona kastītē);
 - piemērots trauks asiem priekšmetiem (nav iekļauts komplektā Amsparity kartona kastītē).

Svarīgi. Ja Jums ir kādi jautājumi par Jūsu bērna Amsparity pilnšļirci vai zālēm, konsultējieties ar sava bērna ārstu, medmāsu vai farmaceitu.

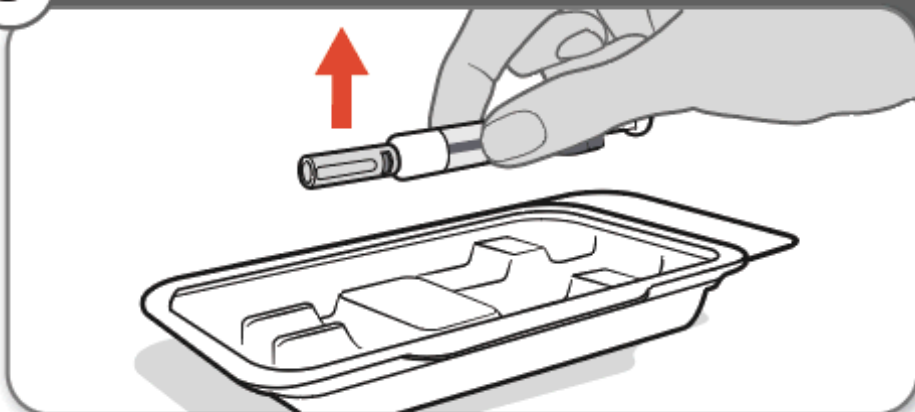


2. Sagatavošanās

- Izņemiet Amsparity kartona kastīti no ledusskapja.
- Atveriet kartona kastīti un izņemiet paplāti ar pilnšļirci.

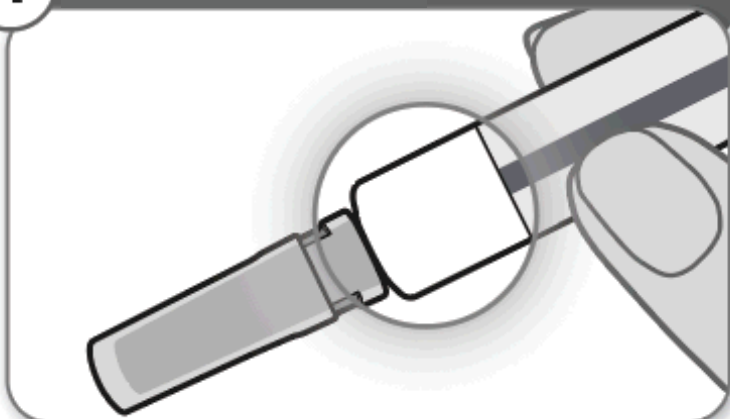
- Pārbaudiet kartona kastīti un paplāti. **Nelietojiet**, ja:
 - ir beidzies derīguma termiņš;
 - tā ir bijusi sasalusi vai atkausēta;
 - tā ir nokritusi zemē, pat ja tā izskatās ne bojāta;
 - tā ir bijusi izņemta no ledusskapja ilgāk par 30 dienām;
 - tā izskatās bojāta;
 - blīves uz jaunas kartona kastītes ir bojātas.
- Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas, atbrīvojieties no pilnšļirces tāpat kā no izlietotas šļirces. Lai veiktu savam bērnam injekciju, Jums būs nepieciešama jauna pilnšļirce.
- Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni un pilnībā nosusiniet. Ja Jums ir kādi jautājumi par Jūsu bērna zālēm, lūdzu, konsultējieties ar sava bērna ārstu, medmāsu vai farmaceitu.

3 Izņemiet pilnšļirci no iepakojuma



- Atplēsiet papīra blīvi uz paplātes.
- No paplātes izņemiet 1 pilnšļirci un ielieciet oriģinālo kartona kastīti ar neizmantotajām pilnšļircēm atpakaļ ledusskapī.
- **Nelietojiet** pilnšļirci, ja tā izskatās bojāta.
- Pilnšļirci var lietot uzreiz pēc izņemšanas no ledusskapja.
- Ļaujot pilnšļircei sasilt līdz istabas temperatūrai, varētu samazināt dedzināšanas sajūtu vai diskomfortu. Pirms injekcijas veikšanas savam bērnam paturiet pilnšļirci istabas temperatūrā 15 līdz 30 minūtes, pasargājot to no tiešas saules gaismas.
- Noņemiet adatas uzgali no pilnšļirces **tikai tieši pirms** pašas injekcijas. **Vienmēr turiet pilnšļirci aiz cilindra, lai neradītu bojājumus.**

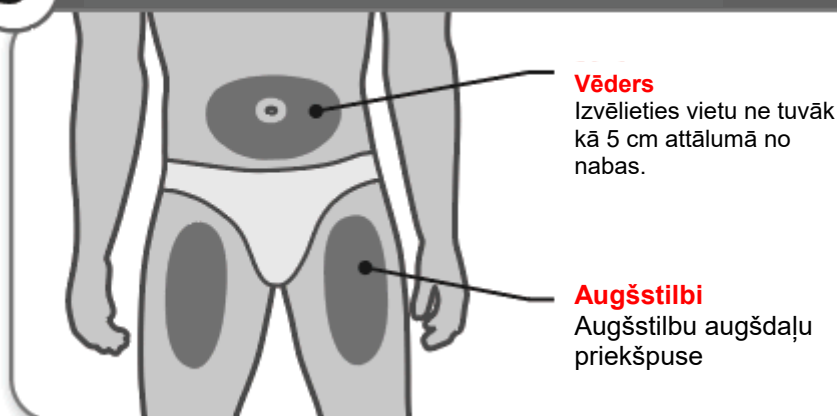
4 Pārbaudiet zāles



- Uzmanīgi apskatiet sava bērna zāles lodziņā.
 - Viegli sasveriet pilnšļirci uz priekšu un atpakaļ, lai pārbaudītu sava bērna zāles.
 - **Nekratiet** pilnšļirci. Kratīšana var sabojāt Jūsu bērna zāles.
 - Pārliecinieties, ka zāles pilnšļircē ir dzidras un bezkrāsainas vai ļoti gaiši brūnas un tajās nav nekādu zvīņu vai daļiņu. Ir pieļaujami, ja lodziņā ir redzams viens vai vairāki gaisa burbulīši. **Nemēģiniet** atbrīvoties no gaisa burbulīšiem.
- Ja Jums ir kādi jautājumi par Jūsu bērna zālēm, lūdzu, sazinieties ar sava bērna ārstu, medmāsu vai farmaceitu.

5

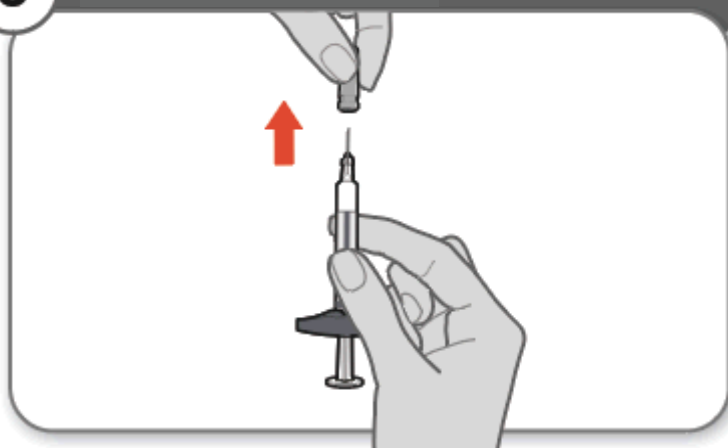
Izvēlieties un sagatavojiet injekcijas vietu



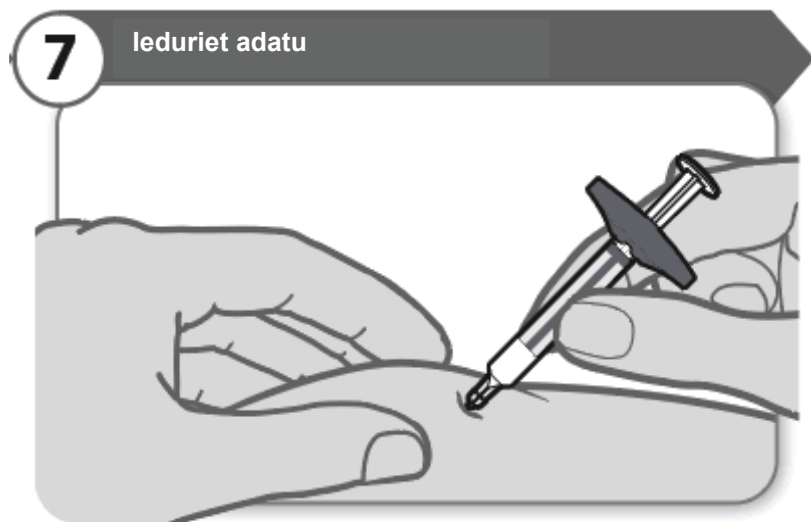
- Katru reizi izvēlieties savam bērnam citu injekcijas vietu.
- **Neinjicējiet** kaulu zonās vai vietās, kur Jūsu bērna āda ir ar zilumiem, apsārtumu, sāpīga vai cieta. Izvairieties injicēt vietās ar rētām vai strijām.
 - Ja Jūsu bērnam ir psoriāze, **neinjicējiet** tieši pietūkuma, sabiezējuma, apsārtuma vai zvīņainās vietās, vai bojājumos uz Jūsu bērna ādas.
- **Neinjicējiet** caur sava bērna apģērbu.
- Noslaukiet injekcijas vietu ar spirta salveti.
- Pagaidiet, līdz injekcijas vieta nožūst.

6

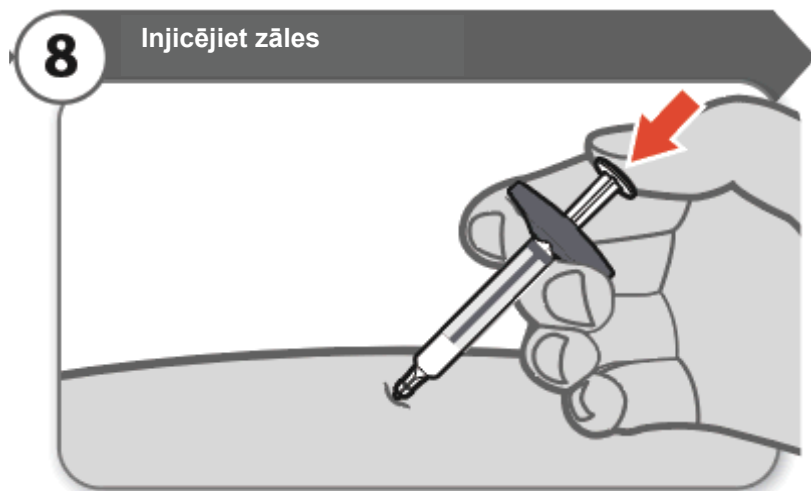
Noņemiet adatas uzgali



- Turiet pilnšļirci aiz šļirces cilindra. Kad esat gatavs veikt injekciju, rūpīgi novelciet adatas uzgali taisnā virzienā, pavērstu prom no ķermeņa.
 - Tas ir normāli, ja ieraugāt dažus zāļu šķidruma pilienu adatas galā, kad noņemat adatas uzgali.
 - Izmetiet adatas uzgali aso priekšmetu traukā.
- Piezīme.** Esiet piesardzīgi, rīkojoties ar pilnšļirci, lai nejauši nesavainotos, iedurot ar adatu.



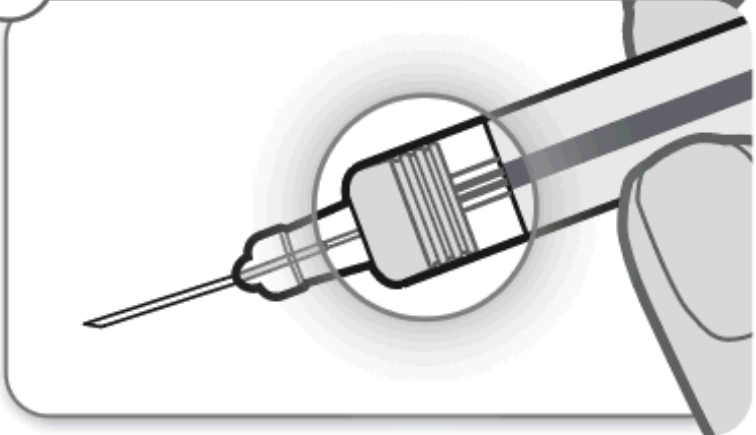
- Viegli saņemiet pirkstos ādas kroku notīrītajā injekcijas vietā.
 - Ieduriet adatu ādā līdz galam 45 grādu leņķī, kā parādīts.
 - Pēc adatas ieduršanas atlaidiet satverto ādu.
- Svarīgi. Neievietojiet** adatu atkārtoti sava bērna ādā. Jums būs nepieciešama jauna pilnšļirce, ja adata jau ir ievietota ādā un Jūs maināt savas domas par injicēšanas vietu.



- Ar lēnu, bet pastāvīgu spiedienu līdz galam iebīdiet virzuli, līdz cilindrs ir iztukšots. Devas ievadišana parasti ilgst 2 līdz 5 sekundes.
- Piezīme.** Pēc virzuļa nospiešanas līdz galam ir ieteikts paturēt pilnšļirci ādā vēl 5 sekundes.
- Izvelciet adatu no ādas tādā pašā leņķī, kādā tā tika iedurta.

9

Pārbaudiet šļirci

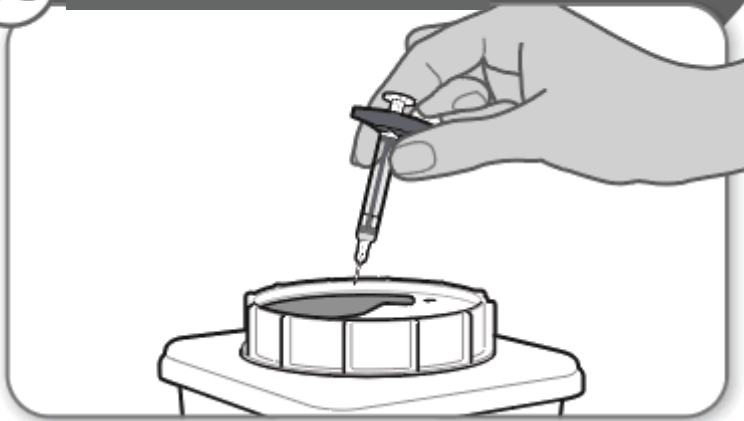


- Pārbaudiet, ka Jūsu bērna zāles ir pilnībā izvadītas no pilnšļirces.
- **Nekādā gadījumā neduriet adatu atkārtoti.**
- **Nekādā gadījumā nelieciet uzgali atpakaļ adatai.**

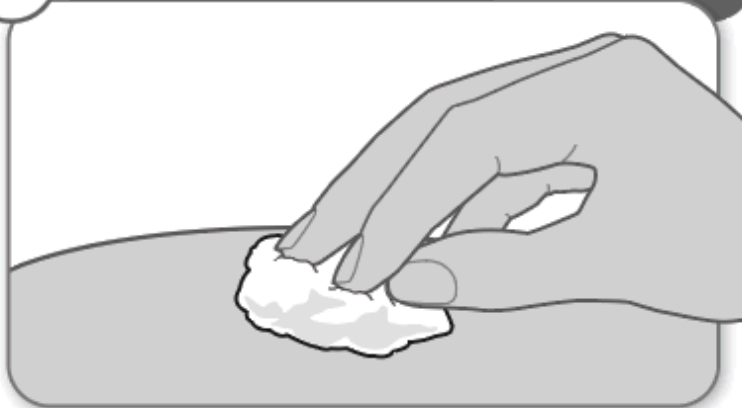
Piezīme. Ja pelēkais aizbāznis neatrodas parādītajā pozīcijā, Jūs varētu nebūt injicējis visu bērna zāļu devu. Nekavējoties konsultējieties ar sava bērna ārstu, medmāsu vai farmaceitu.

10

Izmetiet izlietoto šļirci



- Nekavējoties izmetiet šļirci, kā norādījis Jūsu bērna ārsts, medmāsa vai farmaceits, un saskaņā ar vietējiem veselības un drošības noteikumiem.



- Rūpīgi apskatiet sava bērna injekcijas vietu. Ja ir redzamas asinis, ar tīru vates vai marles tamponu viegli piespiediet uz injekcijas vietas dažas sekundes.
- **Neberzējiet** injekcijas vietu.
Piezīme. Uzglabāt visas neizmantotās šļirces ledusskapī oriģinālā iepakojumā.

Skatīt otrā pusē:

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Amsparity 40 mg/0,8 ml šķīdums injekcijām adalimumabum

Pirms zāļu lietošanas Jūsu bērnam uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Jūsu bērna ārsts Jums iedos arī pacienta atgādinājuma kartīti, kas satur svarīgu informāciju par drošu lietošanu, ar ko Jums jāiepazīstas pirms Amsparity lietošanas Jūsu bērnam un ārstēšanās laikā ar Amsparity. Glabājiet šo pacienta atgādinājuma kartīti pie sevis vai Jūsu bērna.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet bērna ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jūsu bērnam. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes kā Jūsu bērnam.
- Ja Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar Jūsu bērna ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Amsparity un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Amsparity lietošanas Jūsu bērnam
3. Kā lietot Amsparity
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Amsparity
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Amsparity un kādam nolūkam to lieto

Amsparity satur aktīvo vielu adalimumabu, zāles, kas iedarbojas uz Jūsu bērna ķermeņa imūno (aizsardzības) sistēmu.

Amsparity ir paredzēts lietot šādu iekaisīgu slimību ārstēšanai:

- poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts;
- ar entezītu saistīts artrīts bērniem;
- perēkļainā psoriāze bērniem;
- *hidradenitis suppurativa* pusaudžiem;
- Krona slimība bērniem;
- čūlainais kolīts bērniem;
- uveīts bērniem.

Amsparity aktīvā viela, adalimumabs, ir monoklonālā antivielas. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas ķermenī saistās pie noteikta mērķa.

Adalimumaba mērķis ir cita olbaltumviela, ko sauc par audzēja nekrozes faktoru (*tumour necrosis factor*, TNF- α), kas ir iesaistīts imūnā (aizsardzības) sistēmā un kura līmenis ir paaugstināts iepriekš minēto iekaisuma slimību gadījumā. Piesaistoties TNF- α , Amsparity bloķē tā darbību un samazina iekaisumu pacientiem ar šīm slimībām.

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts ir iekaisīga locītavu slimība, kas parasti pirmo reizi izpaužas bērnībā.

Amsparity lieto, lai ārstētu poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu bērniem un pusaudžiem vecumā no 2 līdz 17 gadiem. Jūsu bērnam vispirms var tikt nozīmētas citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, Jūsu bērnam tiks nozīmēts Amsparity, lai ārstētu poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu.

Ar entezītu saistīts juvenīlais idiopātiskais artrīts

Ar entezītu saistīts juvenīlais idiopātiskais artrīts ir iekaisuma slimība locītavās un vietās, kurās cīpslas savienojas ar kaulu.

Amsparity lieto, lai ārstētu ar entezītu saistītu artrītu bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem. Jūsu bērnam vispirms var tikt nozīmētas citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, Jūsu bērnam tiks nozīmēts Amsparity, lai ārstētu ar entezītu saistīto artrītu.

Perēkļainā psoriāze bērniem

Perēkļainā psoriāze ir iekaisīga ādas slimība, kurai raksturīgi sārti, plēkšņaini, sabiezējuši ādas plankumi, kas pārklāti ar sudrabetām zvīņām. Perēkļainā psoriāze var skart arī nagus, tos sadrupinot, padarot biezus un atdalot no naga gultnes, kas var būt sāpīgi. Tiek uzskatīts, ka psoriāzi izraisa organisma imūnās sistēmas problēma, kas rada pastiprinātu ādas šūnu veidošanos.

Amsparity tiek lietots smagas perēkļainas psoriāzes ārstēšanai bērniem un pusaudžiem vecumā no 4 līdz 17 gadiem, kuriem nav palīdzējušas uz ādas uzklātās zāles un ārstēšana ar ultravioleto gaismu vai kuriem šīs terapijas nav piemērotas.

Hidradenitis suppurativa pusaudžiem

Hidradenitis suppurativa (dažreiz to sauc par inverso akni) ir hroniska un bieži vien sāpīga iekaisīga ādas slimība. Simptomi var būt sāpīgi mezgliņi (sabiezējumi) un abscesi (augoņi), kas var izdalīt strutas. Visbiežāk tas skar konkrētās ādas vietas, piemēram, zem krūtīm, padusēs, cisku iekšpusē, cirkšņos un uz sēžamvietas. Skartajās zonās var rasties arī rētas.

Amsparity lieto, lai ārstētu *hidradenitis suppurativa* pusaudžiem no 12 gadu vecuma. Amsparity var samazināt Jūsu bērnam esošo mezgliņu un abscesu skaitu un sāpes, kas bieži tiek saistītas ar šo slimību. Vispirms Jūsu bērnam var tikt dotas citas zāles. Ja šīs zāles nepalīdzēs pietiekami labi, Jūsu bērnam tiks dots Amsparity.

Krona slimība bērniem

Krona slimība ir iekaisīga gremošanas trakta slimība.

Amsparity lieto, lai ārstētu Krona slimību bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem.

Ja Jūsu bērnam ir Krona slimība, viņam vispirms dos citas zāles. Ja Jūsu bērnam zāles neiedarbosies pietiekami labi, Jūsu bērnam parakstīs Amsparity, lai mazinātu Krona slimības pazīmes un simptomus.

Čūlainais kolīts bērniem

Čūlainais kolīts ir iekaisīga resnās zarnas slimība. Amsparity lieto, lai ārstētu vidēji smagu vai smagu čūlaino kolītu bērniem no 6 līdz 17 gadu vecumam. Jūsu bērnam vispirms var būt nozīmētas citas zāles. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, Jūsu bērnam tiks nozīmēts Amsparity, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

Uveīts bērniem

Neinfekciozs uveīts ir iekaisīga rakstura slimība, kas bojā noteiktas acs daļas. Šis iekaisums var pasliktināt redzi un/vai radīt plankumus acī, piemēram, melnus punktus vai smalkas līnijas, kas kustas redzes laukā. Amsparity samazina šo iekaisumu.

Amsparity tiek lietots, lai ārstētu bērnus no 2 gadu vecuma un pusaudžus, kuriem ir hronisks neinfekciozs uveīts kopā ar acs priekšējās daļas iekaisumu.

Jūsu bērnam vispirms var būt nozīmētas citas zāles. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, jūsu bērnam tiks nozīmēts Amsparity, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

2. Kas Jums jāzina pirms Amsparity lietošanas Jūsu bērnam

Nelietojiet Amsparity šādos gadījumos

- Ja Jūsu bērnam ir alerģija pret adalimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jūsu bērnam ir smaga infekcija, tai skaitā aktīva tuberkuloze, sepse (asins saindēšanās) vai oportūnistiskas infekcijas (neparastas infekcijas, kas saistītas ar novājinātu imūnsistēmu). Svarīgi pastāstīt bērna slimību ārstam, ja Jums ir infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, noguruma sajūta, problēmas ar zobiem (skatīt “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).
- Ja Jūsu bērnam ir vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja. Svarīgi pastāstīt Jūsu bērna ārstam, ja Jūsu bērnam ir bijušas vai ir nopietnas sirds problēmas (skatīt “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Amsparity lietošanas konsultējieties ar Jūsu bērna ārstu vai farmaceitu.

Svarīgi, lai Jūs un Jūsu bērna ārsts pieraksta Jūsu bērna zāļu tirdzniecības nosaukumu un sērija numuru.

Alerģiskas reakcijas

- Ja Jūsu bērnam rodas alerģiskas reakcijas ar tādiem simptomiem kā spiedoša sajūta krūškurvī, apgrūtināta elpošana, reibonis, pietūkums vai izsitumi, vairs neinjicējiet Amsparity un nekavējoties konsultējieties ar Jūsu bērna ārstu, jo retos gadījumos šīs reakcijas var būt dzīvībai bīstamas.

Infekcijas

- Ja Jūsu bērnam ir infekcija, arī ilgstoša vai vienas ķermeņa daļas infekcija (piemēram, čūla uz kājas), pirms Amsparity uzsākšanas konsultējieties ar Jūsu bērna ārstu. Ja Jums ir šaubas, lūdz, sazinieties ar sava bērna ārstu.
- Kamēr Jūsu bērns tiek ārstēts ar Amsparity, viņam var vieglāk rasties infekcijas. To risks var būt lielāks, ja bērnam ir kāda plaušu patoloģija. Šīs infekcijas var būt smagas un ietver tuberkulozi, vīrusu, sēnīšu, parazītu vai baktēriju izraisītas infekcijas vai citas oportūnistiskas infekcijas (neparasti infekciozi organismi) un sepse (asins saindēšanās). Šīs infekcijas retos gadījumos var būt dzīvībai bīstamas. Svarīgi pastāstīt bērna slimību ārstam, ja bērnam rodas drudzis, brūces, nogurums vai zobu bojājumi. Jūsu bērna ārsts var ieteikt uz laiku pārtraukt Amsparity lietošanu.

Tuberkuloze

- Tā kā ir ziņots, ka pacientiem, kas tika ārstēti ar adalimumabu, bijuši saslimšanas gadījumi ar tuberkulozi, Jūsu bērna slimību ārsts pirms ārstēšanas ar Amsparity pārbaudīs, vai bērnam nav

tuberkulozes pazīmes vai simptomi. Pārbaude ietvers pilnu medicīnisku novērtēšanu, kas ietver Jūsu bērna slimību vēstures ievākšanu un sijājošus izmeklējumus (piemēram, krūšu daļas rentgenuzņēmumu un tuberkulīna testu). Pārbaudes veikšana un rezultāti jāieraksta Jūsu bērna pacienta atgādinājuma kartītē.

- Ļoti svarīgi pastāstīt bērna ārstam, ja Jūsu bērnam kādreiz ir bijusi tuberkuloze vai ja ir bijis ciešā saskarsmē ar kādu, kuram ir bijusi tuberkuloze. Ja Jūsu bērnam ir aktīva tuberkuloze, nelietojiet Amsparity.
- Terapijas laikā tuberkuloze var attīstīties pat tad, ja Jūsu bērns ir saņēmis profilaktisku prettuberkulozes terapiju.
- Ja tuberkulozes simptomi (piemēram, klepus, kas nepāriet, ķermeņa masas samazināšanās, enerģijas trūkums, viegls drudzis) vai jebkura cita infekcija rodas ārstēšanas laikā vai pēc tās, nekavējoties pastāstiet par to ārstam.

Ceļojuma/atkārtota infekcija

- Pastāstiet Jūsu bērna ārstam, ja Jūsu bērns ir dzīvojis vai ceļojis reģionos ar endēmiskām (apvidū esošām) sēnīšinfekcijām, kā histoplazmoze, kokcidioidomikoze vai blastomikoze.
- Informējiet Jūsu bērna ārstu, ja Jūsu bērnam ir infekcijas, kas turpina atkārtoties, vai citas patoloģijas, kas palielina infekciju risku.
- Jums un Jūsu bērna ārstam jāpievērš īpaša uzmanība infekcijas pazīmēm, kamēr Jūsu bērnu ārstē ar Amsparity. Svarīgi pastāstīt bērna ārstam, ja bērnam rodas kādi infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, nogurums vai zobu bojājumi.

B hepatīts

- Ja Jūsu bērns ir B hepatīta vīrusa (HBV) nēsātājs, ja viņam ir aktīva HBV infekcija vai ja domājat, ka Jūsu bērnam ir HBV infekcijas risks, informējiet Jūsu bērna ārstu. Jūsu bērna ārstam jāveic Jūsu bērnam HBV tests. Adalimumabs var reaktivizēt HBV infekciju šī vīrusa nēsātājiem. Dažos retos gadījumos, it īpaši, ja Jūsu bērns lieto citas zāles, kas nomāc imūno sistēmu, HBV reaktivācija var apdraudēt dzīvību.

Ķirurģiskas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras

- Ja Jūsu bērnam tiek plānotas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras, informējiet Jūsu bērna ārstu, ka tiek lietots Amsparity. Jūsu bērna ārsts var ieteikt uz laiku pārtraukt Amsparity lietošanu.

Demielinizējoša slimība

- Ja Jūsu bērnam ir vai attīstās demielinizējoša slimība (slimība, kas skar izolējošo slāni ap nerviem, piemēram, multiplā skleroze), bērna ārsts izlems, vai bērns var lietot vai turpināt lietot Amsparity. Nekavējoties informējiet savu bērna ārstu, ja bērnam ir tādi simptomi kā redzes izmaiņas, roku vai kāju vājums vai kādas ķermeņa daļas nejutīgums vai tirpšana.

Vakcinācija

- Noteiktas vakcīnas satur dzīvas, bet novājinātas formas, slimību izraisošas baktērijas vai vīrusus, kas var izraisīt infekcijas, un tās nedrīkst saņemt Amsparity terapijas laikā. Konsultējieties ar Jūsu bērna ārstu pirms saņemt jebkuru vakcīnu. Ja iespējams, bērnus ieteicams vakcinēt ar visām vecumam atbilstošām vakcīnām pirms ārstēšanas ar Amsparity. Ja Jūsu meita savas grūtniecības laikā ir saņēmusi Amsparity, paaugstināts infekciju risks viņas

bērnam var būt pat aptuveni piecus mēnešus pēc tam, kad Jūsu meita grūtniecības laikā ir saņēmusi pēdējo Amsparity devu. Ir svarīgi pastāstīt viņas mazulī ārstam un citiem veselības aprūpes speciālistiem par to, ka grūtniecības laikā viņa lietojusi Amsparity, lai viņi varētu pieņemt lēmumu, kad viņas mazulim ir jāsaņem jebkāda vakcīna.

Sirds mazspēja

- Svarīgi pastāstīt Jūsu bērna ārstam, ja Jūsu bērnam ir bijušas vai ir nopietnas sirds problēmas. Ja Jūsu bērnam ir viegla sirds mazspēja un viņš tiek ārstēts ar Amsparity, Jūsu ārstam rūpīgi jāuzrauga viņa sirds mazspējas gaita. Ja viņam rodas jauni vai pastiprinās sirds mazspējas simptomi (piemēram, aizdusa, kāju pietūkums), nekavējoties sazinieties ar Jūsu bērna ārstu.

Drudzis, zilumi, asiņošana vai bālums

- Dažiem pacientiem organisms var nespēt veidot pietiekami daudz asins šūnu, kas cīnās pret infekcijām vai palīdz apturēt asiņošanu. Ja Jūsu bērnam sākas drudzis, kas nepāriet, viegli rodas zilumi vai sākas asiņošana, vai arī viņš ir ļoti bāls, nekavējoties par to informējiet Jūsu bērna ārstu. Jūsu bērna ārsts var izlemt pārtraukt ārstēšanu.

Vēzis

- Ļoti retos gadījumos bērniem un pieaugušiem, kas lieto adalimumabu vai citus TNF- α blokatorus, ir bijuši noteikta veida vēža gadījumi. Cilvēki ar smagāku reimatoīdā artrīta veidu, kuriem slimība ir bijusi ilgu laiku, var būt augstāks limfomas vai leikozes risks (vēzis, kas ietekmē asins šūnas vai kaulu smadzenes). Ja Jūsu bērns saņem Amsparity, var paaugstināties limfomas, leikozes vai citu vēža formu risks. Retos gadījumos pacientiem, kuri lietojuši adalimumabu, tika novērota retāka, smagas formas limfoma. Daži no šiem pacientiem tika ārstēti arī ar azatioprīnu vai merkaptopurīnu. Pastāstiet Jūsu bērna ārstam, ja Jūsu bērns kopā ar Amsparity lieto azatioprīnu vai merkaptopurīnu.
- Turklāt pacientiem, kuri lietojuši adalimumabu, novēroti nemelanomas ādas vēža gadījumi. Ja ārstēšanas laikā vai pēc tās parādās jauni bojātās ādas laukumi vai mainās esošo bojātās ādas zīmju vai laukumu izskats, pastāstiet to Jūsu bērna ārstam.
- Ar citiem TNF- α blokatoriem ārstētiem pacientiem ar noteikta veida plaušu slimību, ko sauc par hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), bijuši gadījumi ar citiem vēža veidiem, kas nav limfoma. Ja Jūsu bērnam ir HOPS vai ja viņš ir liels smēķētājs, Jums jāapspriež ar Jūsu bērna ārstu, vai ārstēšana ar TNF- α blokatoru Jūsu bērnam ir piemērota.

Autoimūna slimība

- Retos gadījumos ārstēšana ar Amsparity var izraisīt vilkēdei līdzīgu sindromu. Sazinieties ar Jūsu bērna ārstu, ja rodas tādi simptomi, kā ilgstoši, neizskaidrojamas izcelsmes izsitumi, drudzis, locītavu sāpes vai nogurums.

Citas zāles un Amsparity

Pastāstiet Jūsu bērna ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras Jūsu bērns ir lietojis pēdējā laikā, lieto vai varētu lietot.

Amsparity var lietot vienlaicīgi ar metotreksātu vai noteiktiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (piemēram, sulfasalazīns, hidroksihlorohīns, leflunomīds un injicējamie zelta preparāti), kortikosteroīdiem vai pretsāpju līdzekļiem, ieskaitot nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NPL).

Jūsu bērns nedrīkst lietot Amsparity kopā ar zālēm, kas satur aktīvo vielu anakinru vai abataceptu, jo paaugstinās smagas infekcijas risks. Vienlaicīga adalimumaba lietošana ar citiem TNF antagoniņiem un anakinru vai abataceptu nav ieteicama, jo iespējams paaugstināts infekciju risks, tai skaitā smagu

infekciju attīstības un citas iespējamās farmakoloģiskās mijiedarbības risks. Ja Jums ir jautājumi, jautāji Jūsu bērna ārstam.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Jūsu meitai ieteicams apsvērt piemērota pretapaugļošanās līdzekļa lietošanu, lai novērstu grūtniecību, un tā lietošana būtu jāturpina vismaz 5 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar Amsparity.

Ja Jūsu meitai ir iestājusies grūtniecība, ja viņa domā, ka viņai varētu būt iestājusies grūtniecība, vai viņa plāno grūtniecību, konsultējieties ar viņas ārstu par šo zāļu lietošanu.

Amsparity grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja tas ir nepieciešams.

Saskaņā ar grūtniecības pētījumu, iedzimtu defektu risks gadījumos, kad mātes grūtniecības laikā bija saņēmusi adalimumabu, nepārsniedza risku, kāds bija tad, ja mātes ar to pašu slimību adalimumabu nesaņēma.

Amsparity drīkst lietot, barojot bērnu ar krūti.

Ja Jūsu meita saņem Amsparity grūtniecības laikā, viņas mazulim var būt paaugstināts infekcijas risks. Pirms viņas mazulis saņem jebkādu vakcīnu, ir svarīgi pastāstīt Jūsu meitas mazuļa ārstam un citiem veselības aprūpes speciālistiem par to, ka grūtniecības laikā Jūsu meita lietojusi Amsparity. Plašāku informāciju par vakcīnām skatiet punktā “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Amsparity var būt neliela ietekme uz Jūsu bērna spēju vadīt transportlīdzekli, braukt ar velosipēdu vai apkalpot mehānismus. Pēc Amsparity lietošanas iespējama istabas rotēšanas sajūta (vertigo) un redzes traucējumi.

Amsparity satur polisorbātu 80

Šīs zāles satur 0,16 mg polisorbāta 80 katrā 0,8 ml vienas devas flakonā, kas atbilst 0,2 mg/ml polisorbāta 80. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jūsu bērnam ir kādas zināmas alerģijas.

Amsparity satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 0,8 ml devā – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Amsparity

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā Jūsu bērna ārsts, medmāsa vai farmaceits Jums ir teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāji ārstam, medmāsai vai farmaceitam. Ja Jūsu bērnam nepieciešama cita deva, Jūsu bērna ārsts var nozīmēt cita stipruma Amsparity.

Amsparity injicē zem ādas (subkutāni).

Bērni un pusaudži ar poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu

Bērni un pusaudži no 2 gadu vecuma ar ķermeņa masu no 10 kg līdz mazāk par 30 kg

Amsparity ieteicamā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.

Bērni un pusaudži no 2 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir vismaz 30 kg.

Amsparity ieteicamā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.

Bērni un pusaudži, kuriem ir ar entezītu saistīts artrīts

Bērni un pusaudži no 6 gadu vecuma ar ķermeņa masu no 15 kg līdz mazāk par 30 kg

Amsparity ieteicamā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.

Bērni un pusaudži no 6 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 30 kg

Amsparity ieteicamā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.

Bērni un pusaudži ar psoriāzi

Bērni un pusaudži vecumā no 4 līdz 17 gadiem ar ķermeņa masu no 15 kg līdz mazāk par 30 kg

Amsparity ieteicamā deva ir 20 mg sākotnējā deva, un pēc vienas nedēļas vēl 20 mg. Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.

Bērni un pusaudži vecumā no 4 līdz 17 gadiem ar ķermeņa masu vismaz 30 kg

Amsparity ieteicamā deva ir 40 mg sākotnējā deva, un pēc vienas nedēļas vēl 40 mg. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.

Pusaudži ar hidradenitis suppurativa vecumā no 12 līdz 17 gadiem ar ķermeņa masu vismaz 30 kg

Ieteicamā Amsparity deva ir 80 mg sākotnējā deva (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot ar nākamo nedēļu. Ja šī deva nestrādā pietiekami labi, ārsts devu var palielināt līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Ieteicams skartās vietas katru dienu apstrādāt ar antiseptisku līdzekli.

Bērni un pusaudži ar Krona slimību

Bērni un pusaudži no 6 līdz 17 gadu vecuma, kuru svars ir mazāks par 40 kg

Parastā devu shēma ir 40 mg liela sākotnējā deva, pēc divām nedēļām 20 mg. Ja nepieciešama ātrāka iedarbība, ārsts var parakstīt 80 mg sākotnējo devu (divu 40 mg injekciju veidā vienā dienā) un pēc tam 40 mg pēc divām nedēļām.

Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu. Ja šī deva nestrādā pietiekami labi, Jūsu bērna ārsts var palielināt devas ievadišanas biežumu līdz 20 mg katru nedēļu.

Bērni un pusaudži vecumā no 6 līdz 17 gadiem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg

Parastā devu lietošanas shēma ir 80 mg liela sākotnējā deva (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) un pēc divām nedēļām 40 mg. Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, Jūsu bērna ārsts kā sākotnējo devu var nozīmēt 160 mg (četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai divas 40 mg injekcijas dienā divas dienas pēc kārtas) un vēlāk pēc divām nedēļām 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā).

Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu. Ja šī deva nestrādā pietiekami labi, Jūsu bērna ārsts var palielināt devu līdz 40 mg reizi nedēļā vai 80 mg reizi divās nedēļās.

Bērni un pusaudži ar čūlaino kolītu

Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg

Parastā Amsparity deva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) vispirms un 40 mg (viena 40 mg injekcija) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.

Pacientiem, kas, lietojot 40 mg devu katru otro nedēļu, sasniedz 18 gadu vecumu, jāturpina saņemt nozīmēto devu.

Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 40 kg

Parastā Amsparity deva ir 160 mg (četrus 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai pa divām 40 mg injekcijām dienā divas dienas pēc kārtas) vispirms un 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 80 mg katru otro nedēļu.

Pacientiem, kas, lietojot 80 mg devu katru otro nedēļu, sasniedz 18 gadu vecumu, jāturpina saņemt nozīmēto devu.

Bērni un pusaudži ar hronisku neinfekciozu uveītu no 2 gadu vecuma

Bērni un pusaudži no 2 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 30 kg

Amsparity parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu kopā ar metotreksātu.

Jūsu bērna ārsts var nozīmēt arī 40 mg sākotnējo devu, kas var tikt lietota vienu nedēļu pirms uzsākat lietot parasto devu.

Bērni un pusaudži no 2 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir vismaz 30 kg.

Amsparity parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu kopā ar metotreksātu.

Jūsu bērna ārsts var nozīmēt arī 80 mg sākotnējo devu, kas var tikt lietota vienu nedēļu pirms uzsākat lietot parasto devu.

Lietošanas metode un ievadišanas veids

Amsparity ievada injekcijas veidā zem ādas (subkutānas injekcijas veidā).

Detalizēta Amsparity injicēšanas instrukcija ir dota “Norādījumos par lietošanu”.

Ja esat lietojis Amsparity vairāk nekā noteikts

Ja esat nejauši injicējis savam bērnam lielāku Amsparity šķidruma daudzumu nekā vajadzīgs vai arī injicējat Amsparity biežāk nekā vajadzīgs, sazinieties ar Jūsu bērna ārstu vai farmaceitu un izskaidrojiet, ka Jūsu bērns ir lietojis zāles vairāk nekā paredzēts. Paņemiet līdzīgu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

Ja esat lietojis Amsparity mazāk nekā noteikts

Ja esat nejauši injicējis savam bērnam mazāku Amsparity šķidruma daudzumu nekā vajadzīgs vai arī injicējat savam bērnam Amsparity retāk nekā vajadzīgs, sazinieties ar Jūsu bērna ārstu vai farmaceitu un izskaidrojiet, ka Jūsu bērns ir lietojis zāles mazāk nekā paredzēts. Paņemiet līdzīgu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis lietot Amsparity

Ja esat aizmirsis veikt savam bērnam Amsparity injekciju, injicējiet nākamo Amsparity devu uzreiz, kad atceraties. Tad lietojiet nākamo devu pēc sākumā noteiktā grafika, it kā Jūs nebūtu aizmirsis injicēt devu.

Ja Jūsu bērns pārtrauc lietot Amsparity

Lēmums par Amsparity lietošanas pārtraukšanu ir jāapspriež ar Jūsu bērna ārstu. Pēc terapijas pārtraukšanas Jūsu bērna slimību simptomi var atkal atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet Jūsu bērna ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lielākā daļa blakusparādību ir vieglas vai vidēji smagas. Taču dažas var būt tik nopietnas, ka nepieciešama ārstēšana. Blakusparādības var parādīties laikā līdz 4 mēnešiem pēc pēdējās Amsparity injekcijas.

Ja pamanāt kādas no tālāk minētajām pazīmēm, **nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību**:

- izteikti izsitumi, nātrene vai citas alerģiskas reakcijas pazīmes;
- pietūkusi seja, rokas, kājas;
- apgrūtināta elpošana, rīšana;
- aizdusa fiziskas aktivitātes laikā vai atguļoties, vai kāju pietūkums.

Pēc iespējas drīzāk informējiet sava bērna ārstu, ja Jums ir kaut kas no tālāk minētā:

- infekcijas pazīmes un simptomi, kā drudzis, slikta dūša, brūces, zobu problēmas, dedzinoša sajūta urinējot, vājuma vai noguruma sajūta vai klepus;
- simptomi, kas liecina par nervu traucējumiem, piemēram, durstīšana, nejutīgums, redzes dubultošanās vai vājums rokās vai kājās;
- ādas vēža pazīmes, piemēram, pietūkums vai atklāta brūce, kas nesadzīst;
- pazīmes un simptomi, kas liecina par asins sastāva pārmaiņām – piemēram, nepārejošs drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums.

Iepriekš minētās pazīmes un simptomi var norādīt uz zemāk minētām blakusparādībām, kas novērotas adalimumaba lietošanas gadījumā:

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- reakcijas injekcijas vietā (tai skaitā sāpes, pietūkums, apsārtums vai nieze);
- elpceļu infekcijas (tai skaitā saaukstēšanās, iesnas, deguna blakusdobumu infekcija, pneimonijs);
- galvassāpes;
- sāpes vēderā;
- slikta dūša un vemšana;
- izsitumi;
- sāpes muskuļos vai locītavās.

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- nopietnas infekcijas (tai skaitā asins saindēšanās un gripa);
- zarnu infekcijas (tai skaitā gastroenterīts);
- ādas infekcijas (tai skaitā celulīts un jostas roze);

- ausu infekcija;
- mutes dobuma infekcijas (tai skaitā zobu infekcijas un aukstumpumpas);
- dzimumceļu infekcijas;
- urīnceļu infekcijas;
- sēnīšinfekcijas;
- locītavu infekcijas;
- labdabīgi audzēji;
- ādas vēzis;
- alerģiskas reakcijas (tai skaitā sezonāla alerģija);
- dehidratācija;
- garastāvokļa izmaiņas (tai skaitā depresija);
- trauksme;
- grūtības aizmigt;
- jušanas traucējumi, piemēram, tirpšanas, durstīšanas sajūta un nejutība;
- migrēna;
- nervu saknīšu nospiedumu simptomi (tai skaitā sāpes muguras un kājās);
- redzes traucējumi;
- acu iekaisums;
- plakstiņu iekaisums un acu pietūkums;
- reibonis (sajūta par istabas griešanos);
- sajūta, ka sirds darbojas ļoti ātri;
- paaugstināts asinsspiediens;
- pietvīkums;
- hematoma (blīvs pietūkums ar asins recekli);
- klepus;
- astma;
- elpas trūkums;
- kuņģa un zarnu trakta asiņošana;
- dispepsija (gremošanas traucējumi, meteorisms, dedzināšana aiz krūšu kaula);
- skābes atviļņa slimība;
- sausais sindroms (tai skaitā sausas acis un sausa mute);
- nieze;
- niezoši izsitumi;
- asinsizplūdumi;
- ādas iekaisums (piemēram, ekzēma);
- nagu lūšana roku un kāju pirkstiem;
- pastiprināta svīšana;
- matu izkrišana;
- psoriāzes rašanās vai pastiprināšanās;
- muskuļu spazmas;
- asinis urīnā;
- nieru darbības traucējumi;
- sāpes krūtīs;
- tūska (šķidrums uzkrāšanās ķermenī, kas izraisa skarto audu pietūkumu);
- drudzis;
- trombocītu skaita mazināšanās asinīs ar palielinātu asiņošanas vai asinsizplūdumu risku;
- dzīšanas traucējumi.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- oportunistiskas infekcijas (tai skaitā tuberkuloze un citas infekcijas), kas rodas, kad ir samazināta organisma pretošanās spēja pret slimībām;
- neiroloģiskas infekcijas (tai skaitā vīrusu meningīts);
- acu infekcijas;

- bakteriālas infekcijas;
- divertikulīts (resno zarnu iekaisums un infekcija);
- vēzis, tai skaitā vēzis, kas skar limfātisko sistēmu (limfoma), un melanoma (ādas vēža veids);
- imūnās sistēmas traucējumi, kas var skart plaušas, ādu un limfmezglus (biežāk izpaužas kā slimība, ko sauc par sarkoidozi);
- vaskulīts (iekaisums asinsvados);
- trīce (drebēšana);
- neiropātija (nervu bojājums);
- insults;
- redzes dubultošanās;
- dzirdes zudums, dzīkstēšana;
- neregulāra sirdsdarbība, piemēram, sirds pārsitieni;
- sirdsdarbības traucējumi, kuru rezultātā var rasties elpas trūkums vai potīšu pietūkums;
- sirdslēkme;
- maisiņš lielas artērijas sienā, vēnas iekaisums un trombs, asinsvada aizsprostošanās;
- plaušu slimības, kas izraisa elpas trūkumu (tai skaitā iekaisums);
- plaušu embolija (aizsprostojums plaušu artērijā);
- izsvīdums pleiras telpā (pārmērīga šķidruma uzkrāšanās pleiras dobumā);
- aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas rada smagas sāpes vēderā un mugurā;
- rīšanas traucējumi;
- sejas tūska (sejas pietūkums);
- žultspūšļa iekaisums, žultsakmeņi;
- taukainā hepatoze (tauku uzkrāšanās aknu šūnās);
- nakts svīšana;
- rēta;
- patoloģiska muskuļu noārdīšanās;
- sistēmiska sarkanā vilkēde (imūnās sistēmas traucējumi, kas ietver ādas, sirds, plaušu, locītavu un citu orgānu sistēmu iekaisumu);
- miega traucējumi;
- impotence;
- iekaisumi.

Reti (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- leikoze (vēzis, kas skar asinis un kaulu smadzenes);
- smaga alerģiska reakcija ar šoku;
- multiplā skleroze;
- nervu traucējumi (piemēram, aci savienojošā redzes nerva iekaisums un Gijēna-Barē sindroms, kas ir slimība, kura izraisa muskuļu vājumu, neparastas sajūtas, tirpšanu rokās un ķermeņa augšdaļā);
- sirdsdarbības apstāšanās;
- plaušu fibroze (rētošanās plaušās);
- zarnu performācija (caurumi zarnu sienā);
- hepatīts (aknu iekaisums);
- B hepatīta infekcijas reaktivācija;
- autoimūnais hepatīts (aknu iekaisums, ko izraisījusi paša organisma imūnā sistēma);
- ādas vaskulīts (ādas asinsvadu iekaisums);
- Stīvensa-Džonsona sindroms (dzīvību apdraudoša reakcija ar gripai līdzīgiem simptomiem un izsitumiem, kas saistīti ar čūlu veidošanos);
- sejas tūska (sejas pietūkums), kas saistīta ar alerģiskām reakcijām;
- *erythema multiforme* (iekaisuši ādas izsitumi);
- vilkēdei līdzīgs sindroms;
- angioedēma (lokāls ādas pietūkums);
- lihenoida ādas reakcija (niezoši sarkanbrūni ādas izsitumi).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- hepatospleniska T šūnu limfoma (reti sastopams asins vēzis, bieži ar letālu iznākumu);
- Merkela šūnu karcinoma (ādas vēža paveids);
- Kapoši sarkoma – rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpursarkani bojājumi uz ādas;
- aknu mazspēja;
- stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu, pasliktināšanās (kad izsitumiem uz ādas pievienojas muskuļu vājums);
- ķermeņa masas pieaugums (vairumam pacientu ķermeņa masas pieaugums bija neliels).

Dažām adalimumaba lietotājiem novērotajām blakusparādībām nav simptomu, un tās var atklāt, tikai veicot asins analīzes. Šādas blakusparādības:

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- mazs leukocītu skaits asinīs;
- mazs eritrocītu skaits asinīs;
- paaugstināts lipīdu līmenis asinīs;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- liels leukocītu skaits asinīs;
- mazs trombocītu skaits asinīs;
- paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs;
- patoloģisks nātrijs līmenis asinīs;
- zems kalcija līmenis asinīs;
- zems fosfāta līmenis asinīs;
- augsts cukura līmenis asinīs;
- augsts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs;
- autoantivielas asinīs;
- zems kālija līmenis asinīs.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- paaugstināts bilirubīna līmenis (asinsanalīzes par aknām).

Reti (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- mazs leukocītu, eritrocītu un trombocītu skaits asinīs.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar Jūsu bērna ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Amsparity

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes/kastītes pēc “EXP”.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Alternatīva uzglabāšana:

Kad nepieciešams (piemēram, ceļojot), atsevišķu Amsparity flakonu var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30°C) ne ilgāk kā 30 dienas – sargājot no gaismas. Kad vien flakons izņemts no ledusskapja uzglabāšanai istabas temperatūrā, flakons **jāizlieto 30 dienu laikā vai jāiznīcina**, pat gadījumā, ja tas atlikts atpakaļ ledusskapī.

Jums ir jāpieraksta datums, kad flakons ir pirmo reizi izņemts no ledusskapja, un datums, pēc kura tas jāiznīcina.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt sava bērna ārstam vai farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Amsparity satur

Aktīvā viela ir adalimumabs (*adalimumabum*).

Citas sastāvdaļas ir L-histidīns, L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts, saharoze, dinātrijs edetāta dihidrāts, L-metionīns, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktā “Amsparity satur polisorbātu 80” un “Amsparity satur nātriju”).

Amsparity flakona ārējais izskats un iepakojums

Amsparity 40 mg šķīdums injekcijām flakonos ir sterils 0,8 ml šķīdums, kas satur 40 mg adalimumaba.

Amsparity flakons ir stikla flakons, kas satur dzidru, bezkrāsainu vai ļoti gaiši brūnu adalimumaba šķīdumu. Viens iepakojums satur 2 kastītes, kurās katrā ir 1 flakons, 1 tukša, sterila šļirce, 1 adata, 1 flakona adapters un 2 spirta salvetes.

Amsparity var būt pieejams flakonos, pilnšļircēs un/vai pildspalvveida pilnšļircēs.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
Zaventem 1930
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 201 100

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0) 30 550055-51000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España
Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 430 040

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta:

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

Norādījumi par Amsparity sagatavošanu injekcijai un injicēšanu:

Tālāk sniegtie norādījumi paskaidro, kā injicēt Amsparity. Lūdzu, uzmanīgi izlasiet instrukciju un tai atbilstoši rīkojieties soli pa solim.

Nemēģiniet injicēt savam bērnam Amsparity, kamēr neesat izlasījis(-usi) un sapratis(-usi) šos norādījumus par lietošanu. Ja Jūsu bērna ārsts, medmāsa vai farmaceits izlemj, ka Jūs varētu veikt Amsparity injekcijas savam bērnam mājās, Jums ir jāsaņem apmācība, kā pareizi sagatavot un injicēt Amsparity.

Tāpat ir svarīgi konsultēties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu, lai pārlicinātos, ka saprotat Amsparity dozēšanas norādījumus savam bērnam. Lai vieglāk atcerētos Amsparity injicēšanas laikus, varat priekšlaicīgi aizpildīt kalendāru. Ja Jums ir kādi jautājumi par pareizu Amsparity injicēšanas veidu, konsultējieties ar sava bērna ārstu, medmāsu vai farmaceitu.

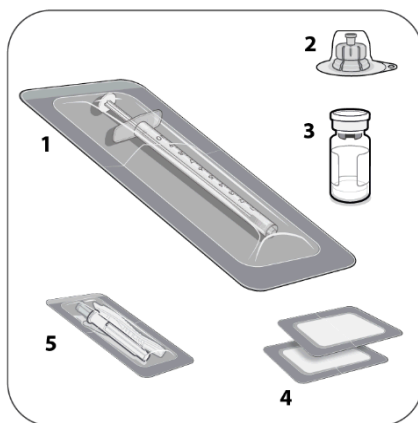
Pēc atbilstošas apmācības injekciju var veikt pats vai cita persona, piemēram, ģimenes loceklis vai draugs.

Ja netiek veikti tālāk aprakstītie pasākumi, var rasties kontaminācija, kuras rezultātā Jūsu bērnam var rasties infekcija.

Injekcijas šķīdumu nedrīkst sajaukt vienā šļircē vai flakonā ar kādu citu medikamentu.

1) Sagatavošanās

- Pārlicinieties, ka Jūs zināt precīzu devai nepieciešamo zāļu daudzumu (tilpumu). Ja Jūs to nezināt, **APSTĀJIETIES ŠAJĀ PUNKTĀ** un konsultējieties ar sava bērna ārstu, medmāsu vai farmaceitu, lai saņemtu tālākus norādījumus.
- Jums būs vajadzīga īpaša tvertne atkritumiem, piemēram, tvertne asiem priekšmetiem vai tāda, kādu ieteicis Jūsu bērna ārsts, medmāsa vai farmaceits. Novietojiet šo tvertni uz darba virsmas.
- Rūpīgi nomazgājiet rokas.
- Izņemiet vienu kastīti, kurā ir viena šļirce, viens flakona adapters, viens flakons, divas spirta salvetes un viena adatu. Ja kārbīnā ir otra kastīte citai injekcijai, nekavējoties ievietojiet to atpakaļ ledusskapī.
- Pārbaudiet derīguma termiņu uz kastītes, kuru gatavojaties lietot. **NELIETOJIET** nevienam piederumu pēc derīguma termiņa, kas norādīts uz kastītes.
- Nolieciet šos priekšmetus uz tīras virsmas, taču pagaidām vēl **NEIZŅEMIET** tos no atsevišķajiem iepakojumiem.
 - vienu 1 ml šļirci (1)
 - vienu flakona adapteru (2)
 - vienu flakonu ar Amsparity šķīdumu injekcijām lietošanai bērniem (3)
 - divas spirta salvetes (4)
 - vienu adatu (5)

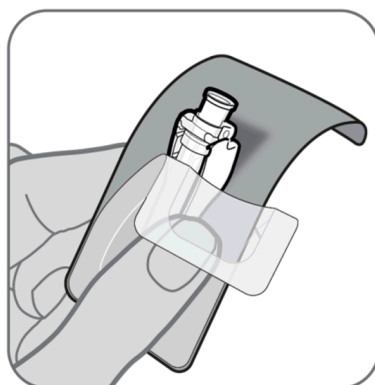


Amsparity ir dzidrs un bezkrāsains vai ļoti gaiši brūns šķidrums, un tajā nav nekādu pārsļu vai daļiņu. **NELIETOJIET** zāles, ja šķidrumā ir redzamas pārsļas vai daļiņas.

2) Amsparity devas sagatavošana injicēšanai

Vispārīga rīcība: **NEIZMETIET** nevienu no piederumiem, līdz injekcija nav pabeigta.

- Sagatavojiet adatu, daļēji atplēšot iepakojumu no gala, kurš atrodas tuvāk dzeltenajam šļirces savienotājam. Atplēsiet iepakojumu tikai tiklīdz, lai būtu atsegts dzeltenais šļirces savienotājs. Nolieciet iepakojumu ar caurspīdīgo iepakojuma pusi uz augšu.

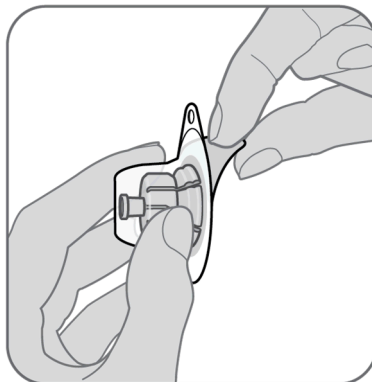


- Noņemiet no flakona plastmasas vāciņu, lai būtu redzama flakona aizbāžņa augšdaļa.

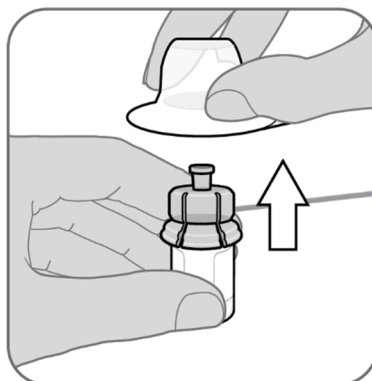
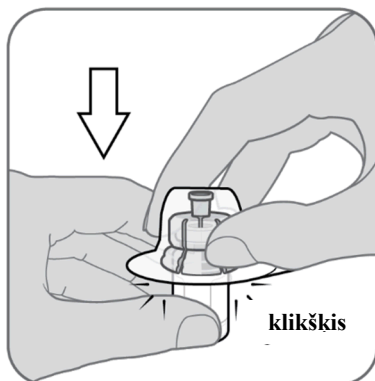


- Izmantojiet vienu no spirta salvetēm, lai noslaucītu flakona aizbāzni. **NEPIESKARIETIES** flakona aizbāžnim pēc tam, kad tas noslaucīts ar spirta salveti.

- Noņemiet pārklājošo materiālu no flakona adaptera iepakojuma, taču neizņemiet flakona adapteru.



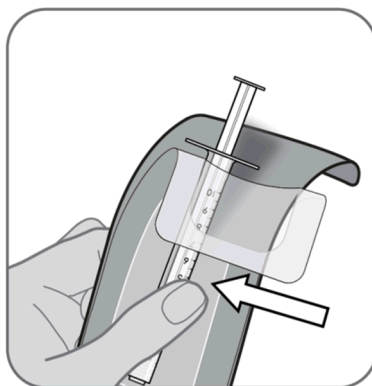
- Turiet flakonu ar flakona aizbāzni uz augšu.
- Kamēr flakona adapters joprojām ir caurspīdīgajā iepakojumā, uzlieciet to uz flakona aizbāžņa, spiežot uz leju, līdz flakona adapters fiksējas paredzētajā vietā.
- Kad esat pārliecināts, ka adapters ir piestiprināts flakonam, noņemiet iepakojumu no flakona adaptera.
- Uzmanīgi nolieciet flakonu ar adapteru uz tīrās darba virsmas. Uzmanieties, lai tas neapgāztos. **NEPIESKARIETIES** flakona adapteram.



- Sagatavojiet šļirci, daļēji atplēšot iepakojumu no gala, kurš atrodas tuvāk baltajam virzuļa stienītim.
- Atplēsiet caurspīdīgo iepakojumu tikai tiktāl, lai atsegtu balto virzuļa stienīti, taču neizņemiet šļirci no iepakojuma.
- Turiet šļirces iepakojumu un **LĒNI** velciet balto virzuļa stienīti uz āru, līdz par 0,1 ml pārsniegta parakstītā deva (piemēram, ja parakstītā deva ir 0,5 ml, pavelciet balto virzuļa stienīti līdz 0,6 ml). **NEKĀDĀ GADĪJUMĀ** nevelciet tālāk par 0,9 ml pozīciju neatkarīgi no parakstītās devas.
- Parakstītajai devai atbilstošu tilpumu Jūs iestatīsiet vēlākā solī.
- **NEVELCIET** balto virzuļa stienīti pavisam ārā no šļirces.

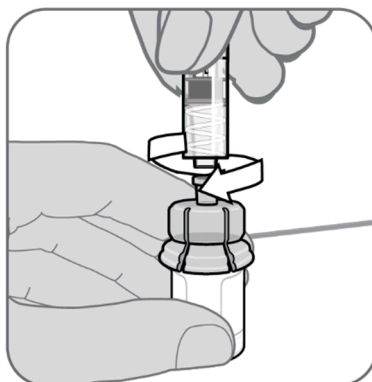
PIEZĪME.

Ja baltais virzuļa stienītis tiek pilnībā izvilks no šļirces, izmetiet šļirci un sazinieties ar Jūsu bērna Amsparity piegādātāju, lai vienotos par nomaiņu. **NEMĒĢINIET** ievietot balto virzuļa stienīti atpakaļ.

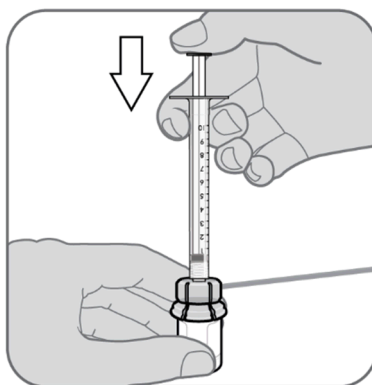


Deva + 0,1 ml

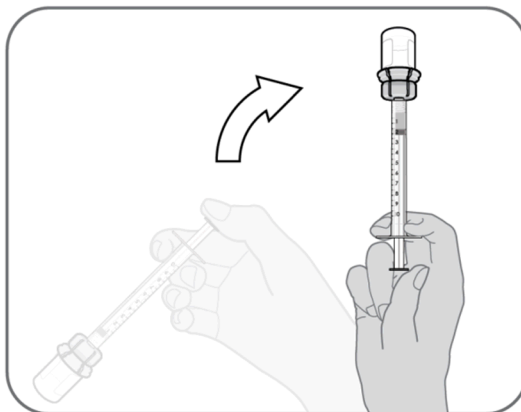
- **NEIZMANTOJIET** balto virzuļa stienīti, lai izņemtu šļirci no iepakojuma. Turiet šļirci aiz graduētās daļas un izņemiet to no iepakojuma. **NELIECIET** šļirci uz darba virsmas.
- Stingri turot flakona adapteru, ievietojiet šļirces galu flakona adapterā un ar vienu roku pagrieziet šļirci pulksteņrādītāja kustības virzienā, līdz jūtama pretestība. **NEPIEVELCIET** pārāk cieši.



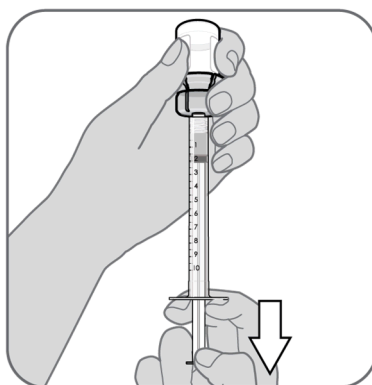
- Turot flakonu, nospiediet balto virzuļa stienīti līdz galam uz leju. Šis solis ir svarīgs, lai iegūtu pareizu devu.



- Turiet balto virzuļa stienīti un apgrieziet flakonu un šļirci otrādi.



- **LĒNI** velciet balto virzuļa stienīti uz āru, līdz par 0,1 ml pārsniegta parakstītā deva. Tas ir svarīgi, lai iegūtu pareizu devu. Parakstītajai devai atbilstošo tilpumu Jūs iestatīsiet 4. solī “Devas sagatavošana”. Ja parakstītā deva ir, piemēram, 0,5 ml, izvelciet balto virzuļa stienīti uz āru līdz 0,6 ml atzīmei. Jūs redzēsiet, kā zāļu šķidrums no flakona ieplūst šļircē.



- Līdz galam iespiediet balto virzuļa stienīti atpakaļ, lai zāļu šķidrums tiktu iespiests atpakaļ flakonā. Vēlreiz **LĒNI** velciet balto virzuļa stienīti uz āru, līdz parakstītā deva pārsniegta par 0,1 ml. Tas ir svarīgi, lai iegūtu pareizo devu, kā arī lai novērstu gaisa pūslīšu vai gaisa ieslēgumu veidošanos zāļu šķidrumā. Parakstītajai devai atbilstošo tilpumu Jūs iestatīsiet 4. solī “Devas sagatavošana”.

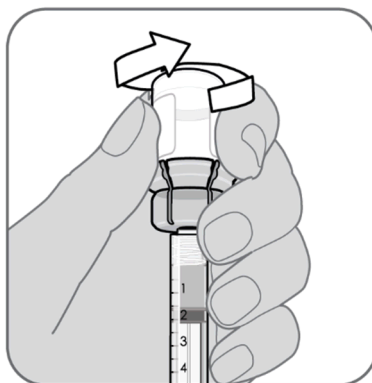


- Ja redzat, ka šļircē esošajā zāļu šķidrumā ir palikuši gaisa pūslīši vai gaisa ieslēgumi, Jūs varat atkārtot šo procesu līdz 3 reizēm. **NEKRATIET** šļirci.

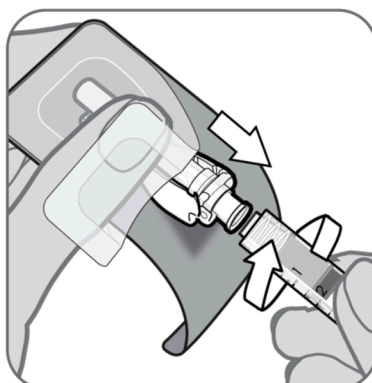
PIEZĪME.

Ja baltais virzuļa stienītis tiek pilnībā izvilktis no šļircēs, izmetiet šļirci un sazinieties ar Amsparity piegādātāju, lai vienotos par nomaiņu. **NEMĒĢINIET** ievietot balto virzuļa stienīti atpakaļ.

- Joprojām turot šļirci otrādi aiz graduētās daļas, ar otru roku noskrūvējot flakona adapteru, noņemiet flakona adapteru kopā ar flakonu. Raugieties, lai flakona adapters no šļircēs tiktu noņemts kopā ar flakonu. **NEPIESKARIETIES** šļircēs galam.



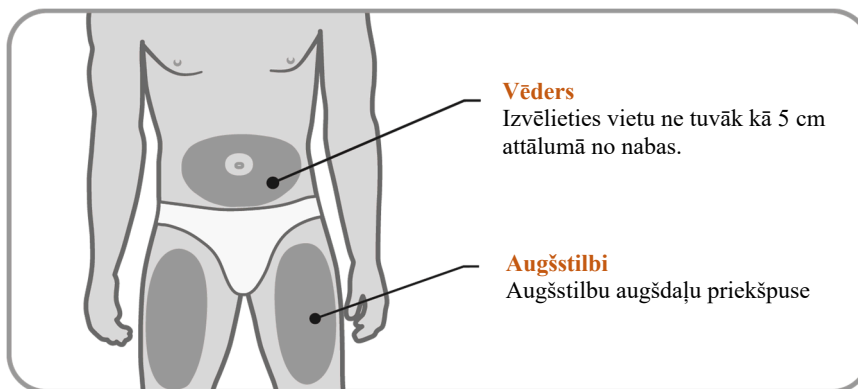
- Ja tuvu šļircēs galam ir redzams liels gaisa pūslītis vai gaisa ieslēgums, **LĒNI** spiediet balto virzuļa stienīti šļircē, līdz šķidrumš sāk ieplūst šļircēs galā. **NESPIEDIET** balto virzuļa stienīti tālāk par devas pozīciju.
- Piemēram, ja parakstītā deva ir 0,5 ml, **NESPIEDIET** balto virzuļa stienīti tālāk par 0,5 ml pozīciju.
- Pārbaudiet, lai pārliccinātos, ka šļircē palikušais šķidruma daudzums ir vismaz tik liels kā parakstītajai devai atbilstošais tilpums. Ja palikušais tilpums ir mazāks par parakstītajai devai atbilstošo tilpumu, **NELIETOJIET** šļirci un konsultējieties ar sava bērna ārstu, medmāsu vai farmaceitu.
- Ar brīvo roku satveriet adatas iepakojumu, turot dzelteno šļircēs savienotāju uz leju.
- Turot šļirci uz augšu, ievietojiet šļircēs uzgali dzeltenajā šļircēs savienotājā un pagrieziet šļirci, kā rāda bultiņa attēlā, līdz sajūtat pretestību. Tagad adata ir piestiprināta šļircē.



- Noņemiet adatas iepakojumu, taču **NENONĒMIET** caurspīdīgo adatas uzgali.
- Novietojiet šļirci uz tīrās darba virsmas. Nekavējoties turpiniet ar injekcijas vietas un zāļu devas sagatavošanu.

3) Injekcijas vietas izvēlēšanās un sagatavošana

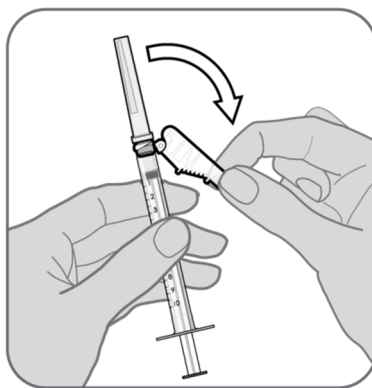
- Izvēlieties vietu uz augšstilba vai vēdera. **NEIZMANTOJIET** to pašu vietu kā iepriekšējā injekcijā.
- Jaunajai injekcijas vietai jābūt vismaz 3 cm no iepriekšējās injekcijas vietas.



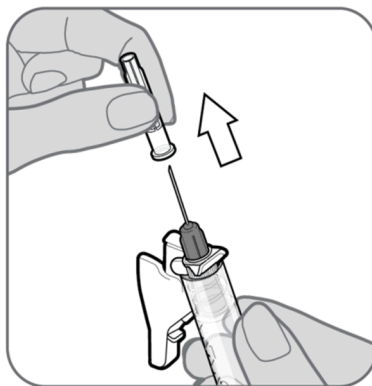
- **NEINJICĒJIET** vietā, kur āda ir apsārtusi, ar asinsizplūdumu vai sabiezējumu. Tas var liecināt, ka tur ir infekcija, tādēļ Jums jākonsultējas ar sava bērna ārstu.
 - Ja Jūsu bērnam ir psoriāze, neinjicējiet tieši pietūkuma, sabiezinājuma, apsārtuma vai zvīņainās vietās vai bojājumos uz ādas.
- Lai mazinātu infekcijas iespējamību, noslaukiet injekcijas vietu ar otru spirta salveti. **NEPIESKARIETIES** šai vietai pirms injekcijas veikšanas.

4) Devas sagatavošana

- Paņemiet šļirci, turot adatu uz augšu.
- Ar otru roku atlociet sārto adatas pārsegu uz leju gar šļirci.



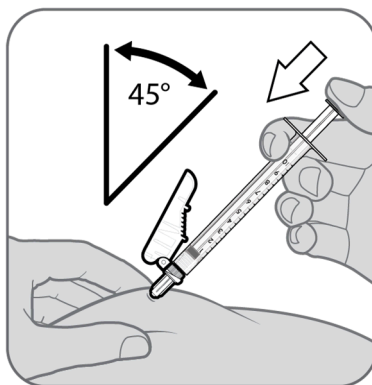
- Noņemiet caurspīdīgo adatas uzgali, ar otru roku velkot to taisni uz augšu.



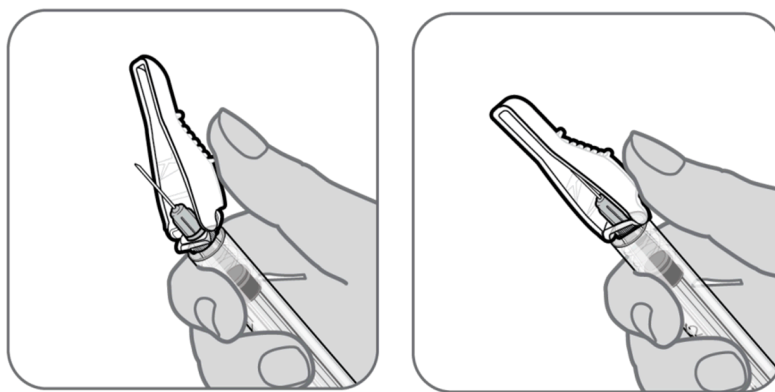
- Adata ir tīra.
- **NEPIESKARIETIES** adatai.
- Pēc caurspīdīgā adatas uzgaļa noņemšanas nekur šļirci **NENOVĪETOJĒT**.
- **NEMĒĢINIET** uzlikt caurspīdīgo adatas uzgali atpakaļ uz adatas.
- Turiet šļirci acu līmenī ar adatu uz augšu, lai skaidri redzētu zāļu daudzumu. Uzmanieties, lai zāļu šķidrums neiekleļūtu acī.
- Vēlreiz pārbaudiet parakstīto zāļu daudzumu.
- Uzmanīgi spiediet balto virzuļa stienīti šļircē, līdz šļirce satur parakstīto šķidruma daudzumu. Spiežot balto virzuļa stienīti, liekais šķidrums var izplūst caur adatu. **NESLAUKIET** adatu vai šļirci.

5) Amsparity injicēšana

- Ar brīvo roku maigi saņemiet notīrīto ādas daļu un stingri turiet.
- Ar otru roku turiet šļirci 45 grādu leņķī pret ādu.
- Ar ātru, īsu kustību ieduriet adatu līdz galam ādā.
- Atlaidiet satverto ādu.
- Ar lēnu, bet konstantu spiedienu līdz galam iebīdīet virzuli, lai injicētu šķidrās zāles, līdz cilindrs ir iztukšots.
- Kad šļirce ir tukša, izvelciet adatu no ādas, raugoties, lai izvelkot tā saglabātu to pašu leņķi kā ievadot.
- Pārbaudiet, ka Jūsu bērna zāles ir pilnībā izvadītas no pilnšļirces.



- Uzmanīgi uzlociet sārto adatas pārsegu pār adatu, fiksējiet to paredzētajā vietā un nolieciet šļirci ar adatu uz darba virsmas. **NELIECIET** atpakaļ uz adatas caurspīdīgo adatas uzgali.



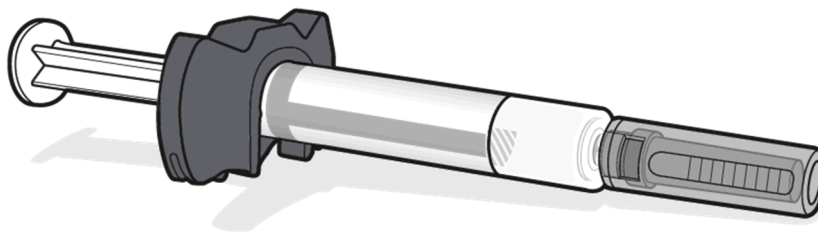
- Ar marles gabaliņu uzspiediet injekcijas vietai 10 sekundes. Ir iespējama viegla asiņošana. **NEBERZĒJIET** injekcijas vietu. Ja vēlaties, varat uzlīmēt plāksteri.

6) Izmantoto priekšmetu iznīcināšana

- Jums būs vajadzīga īpaša tvertne atkritumiem, piemēram, tvertne asiņainiem priekšmetiem vai tāda, kādu ieteicis Jūsu bērna ārsts, medmāsa vai farmaceits.
- Ievietojiet šļirci ar adatu, flakonu un flakona adapteru īpašā asiņainiem priekšmetiem paredzētā tvertnē. **NEIZMETIET** šos priekšmetus kopā ar parastajiem sadzīves atkritumiem.
- Šļirci, adatu, flakonu un flakona adapteru **NEKĀDĀ GADĪJUMĀ** nedrīkst lietot atkārtoti.
- Vienmēr uzglabājiet īpašo tvertni bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Izmetiet visus pārējos lietotos piederumus parastajos saimniecības atkritumos.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Amsparity 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē adalimumabum



Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Jūsu ārsts Jums iedos arī pacienta atgādinājuma kartīti, kas satur svarīgu informāciju par drošu lietošanu, ar ko Jums jāiepazīstas pirms Amsparity lietošanas un ārstēšanās laikā ar Amsparity. Glabājiet šo pacienta atgādinājuma kartīti pie sevis.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Amsparity un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Amsparity lietošanas
3. Kā lietot Amsparity
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Amsparity
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Amsparity un kādam nolūkam to lieto

Amsparity satur aktīvo vielu adalimumabu, zāles, kas iedarbojas uz Jūsu ķermeņa imūno (aizsardzības) sistēmu.

Amsparity ir paredzēts lietot šādu iekaisīgu slimību ārstēšanai:

- reimatoīds artrīts;
- poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts;
- ar entezītu saistīts artrīts bērniem;
- ankilozējošs spondilīts;
- aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma;
- psoriātisks artrīts;
- psoriāze;
- *hidradenitis suppurativa*;
- Krona slimība;
- čūlainais kolīts;
- neinfekciozs uveīts.

Amsparity aktīvā viela, adalimumabs, ir monoklonālā antivielas. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas ķermenī saistās pie noteikta mērķa.

Adalimumaba mērķis ir cita olbaltumviela, ko sauc par audzēja nekrozes faktoru (*tumour necrosis factor*, TNF- α), kas ir iesaistīts imūnā (aizsardzības) sistēmā un kura līmenis ir paaugstināts iepriekš minēto iekaisuma slimību gadījumā. Piesaistoties TNF- α , Amsparity bloķē tā darbību un samazina iekaisumu pacientiem ar šīm slimībām.

Reimatoīdais artrīts

Reimatoīdais artrīts ir iekaisīga locītavu slimība.

Amsparity lieto, lai ārstētu reimatoīdo artrītu pieaugušajiem. Ja Jums ir vidējas vai smagas pakāpes aktīvs reimatoīdais artrīts, Jums vispirms būtu jālieto citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja šīs zāles nepalīdz pietiekami labi, lai ārstētu Jūsu reimatoīdo artrītu, Jums tiks dots Amsparity.

Amsparity var lietot arī lai ārstētu smagu, aktīvu un progresējošu reimatoīdo artrītu, kad iepriekš nav veikta ārstēšana ar metotreksātu.

Amsparity var palēnināt slimības izraisīto skrimšļa un locītavu kaulu bojāšanos un uzlabot fiziskās funkcijas.

Parasti Amsparity lieto kopā ar metotreksātu. Ja Jūsu ārsts uzskata, ka metotreksāts nav piemērots, var lietot Amsparity vienu pašu.

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts ir iekaisīga locītavu slimība, kas parasti pirmo reizi izpaužas bērnībā.

Amsparity lieto, lai ārstētu poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu bērniem un pusaudžiem vecumā no 2 līdz 17 gadiem. Pacientiem vispirms var tikt nozīmētas citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, pacientiem tiks nozīmēts Amsparity, lai ārstētu poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu.

Ar entezītu saistīts juvenīlais idiopātiskais artrīts

Ar entezītu saistīts juvenīlais idiopātiskais artrīts ir iekaisuma slimība locītavās un vietās, kurās cīpslas savienojas ar kaulu.

Amsparity lieto, lai ārstētu ar entezītu saistītu artrītu bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem. Pacientiem vispirms var tikt nozīmētas citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, pacientiem tiks nozīmēts Amsparity, lai ārstētu ar entezītu saistīto artrītu.

Ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma

Ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma ir mugurkaula iekaisuma slimība.

Amsparity tiek lietots pieaugušajiem tālāk norādīto slimību ārstēšanā. Ja Jums ir ankilozējošais spondilīts vai aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma, vispirms Jūs saņemsiet citas zāles. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, Jums tiks nozīmēts Amsparity, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

Psoriātiskais artrīts

Psoriātiskais artrīts ir locītavu iekaisums, kas saistīts ar psoriāzi.

Amsparity lieto, lai ārstētu psoriātisku artrītu pieaugušajiem. Amsparity var palēnināt slimības izraisīto skrimšļa un locītavu kaulu bojāšanos un uzlabot fiziskās funkcijas.

Perēkļainā psoriāze pieaugušajiem un bērniem

Perēkļainā psoriāze ir iekaisīga ādas slimība, kurai raksturīgi sārti, plēkšņaini, sabiezējuši ādas plankumi, kas pārklāti ar sudrabetām zvīnām. Perēkļainā psoriāze var skart arī nagus, tos sadrupinot, padarot biežus un atdalot no naga gultnes, kas var būt sāpīgi. Tiek uzskatīts, ka psoriāzi izraisa organisma imūnās sistēmas problēma, kas rada pastiprinātu ādas šūnu veidošanos.

Amsparity lieto, lai ārstētu vidēji smagu vai smagu psoriāzi pieaugušajiem. Amsparity tiek arī lietots smagas perēkļainas psoriāzes ārstēšanai bērniem un pusaudžiem vecumā no 4 līdz 17 gadiem, kuriem nav palīdzējušas uz ādas uzklātās zāles un ārstēšana ar ultravioleto gaismu vai kuriem šīs terapijas nav piemērotas.

Hidradenitis suppurativa pieaugušajiem un pusaudžiem

Hidradenitis suppurativa (dažreiz to sauc par inverso akni) ir hroniska un bieži vien sāpīga iekaisīga ādas slimība. Simptomi var būt sāpīgi mezgliņi (sabiezējumi) un abscesi (augoņi), kas var izdalīt strutas. Visbiežāk tas skar konkrētās ādas vietas, piemēram, zem krūtīm, padusēs, cisku iekšpusē, cirkšņos un uz sēžamvietas. Skartajās zonās var rasties arī rētas.

Amsparity lieto, lai ārstētu *hidradenitis suppurativa* pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma. Amsparity var samazināt jums esošo mezgliņu un abscesu skaitu un sāpes, kas bieži tiek saistītas ar šo slimību. Vispirms Jums var tikt dotas citas zāles. Ja šīs zāles nepalīdzēs pietiekami labi, Jums tiks dots Amsparity.

Krona slimība pieaugušajiem un bērniem

Krona slimība ir iekaisīga gremošanas trakta slimība.

Amsparity lieto, lai ārstētu Krona slimību pieaugušajiem un bērniem vecumā no 6 līdz 17 gadiem.

Ja Jums ir Krona slimība, vispirms Jums dos citas zāles. Ja šīs zāles Jums neiedarbosies pietiekami labi, Jums parakstīs Amsparity, lai mazinātu Krona slimības pazīmes un simptomus.

Čūlainais kolīts pieaugušajiem un bērniem

Čūlainais kolīts ir resnās zarnas iekaisuma slimība.

Amsparity lieto, lai ārstētu vidēji smagu vai smagu čūlaino kolītu pieaugušajiem un bērniem vecumā no 6 līdz 17 gadiem. Ja Jums ir čūlainais kolīts, tad vispirms var tikt dotas citas slimību mazinošas zāles. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, Jums tiks nozīmēts Amsparity, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

Neinfekciozs uveīts pieaugušajiem un bērniem

Neinfekciozs uveīts ir iekaisīga slimība, kas bojā noteiktas acs daļas. Šis iekaisums var pasliktināt redzi un/vai radīt plankumus acī, piemēram, melnus punktus vai smalkas līnijas, kas kustas redzes laukā. Amsparity samazina šo iekaisumu.

Amsparity lieto tālāk norādīto pacientu ārstēšanā:

- pieaugušie, kuriem ir neinfekciozs uveīts kopā ar acs mugurējās daļas iekaisumu;
- bērni no divu gadu vecuma, kuriem ir hronisks neinfekciozs uveīts kopā ar acs priekšējās daļas iekaisumu.

Vispirms Jums var tikt dotas citas zāles. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, Jums tiks nozīmēts Amsparity, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

2. Kas Jums jāzina pirms Amsparity lietošanas

Nelietojiet Amsparity šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret adalimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir smaga infekcija, tai skaitā aktīva tuberkuloze, sepse (asins saindēšanās) vai oportūnistiskas infekcijas (neparastas infekcijas, kas saistītas ar novājinātu imūnsistēmu). Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, noguruma sajūta, zobu problēmas (skatīt “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).
- Ja Jums ir vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir bijušas vai ir nopietnas problēmas ar sirdi (skatīt “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Amsparity lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Svarīgi, lai Jūs un Jūsu ārsts pieraksta Jūsu zāļu tirdzniecības nosaukumu un sērija numuru.

Alerģiskas reakcijas

- Ja Jums rodas alerģiskas reakcijas ar tādiem simptomiem kā, piemēram, spiedoša sajūta krūškurvī, apgrūtināta elpošana, reibonis, pietūkums vai izsitumi, vairs neinjicējiet Amsparity un nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu, jo retos gadījumos šīs reakcijas var būt dzīvībai bīstamas.

Infekcijas

- Ja Jums ir infekcija, arī ilgstoša vai lokāla (piemēram, apakšstilba čūla), konsultējieties ar savu ārstu pirms Amsparity lietošanas. Ja šaubāties, lūdzu, vērsieties pie sava ārsta.
- Jūs varat vieglāk iegūt infekciju, ārstējoties ar Amsparity. Šis risks var paaugstināties, ja Jums ir plaušu darbības traucējumi. Šīs infekcijas var būt smagas un ietver tuberkulozi, vīrusu, sēnīšu, parazītu vai baktēriju izraisītas infekcijas vai citas oportūnistiskas infekcijas (neparasti infekciozi organismi) un sepse (asins saindēšanās). Šīs infekcijas retos gadījumos var būt dzīvībai bīstamas. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums rodas tādi simptomi kā drudzis, brūces, nogurums vai bojāti zobi. Jūsu ārsts var ieteikt uz laiku pārtraukt Amsparity lietošanu.

Tuberkuloze

- Tā kā ir ziņots, ka pacientiem, kas ārstējās ar adalimumabu, bijuši saslimšanas gadījumi ar tuberkulozi, Jūsu ārsts pirms ārstēšanas ar Amsparity pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes pazīmju vai simptomu. Pārbaude ietvers pilnu medicīnisku novērtēšanu, kas ietver slimību vēstures ievākšanu un sijājošus izmeklējumus (piemēram, krūškurvja rentģenuzņēmumu un tuberkulīna testu). Pārbaudes veikšana un rezultāti jāieraksta Jūsu pacienta atgādinājuma kartītē.
- Ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums kādreiz ir bijusi tuberkuloze vai ja esat bijis ciešā saskarsmē ar kādu, kuram ir bijusi tuberkuloze.
- Ārstēšanas laikā var rasties tuberkuloze, pat ja Jūs esat saņēmis profilaktisku prettuberkulozes terapiju.

- Ja tuberkulozes simptomi (piemēram, klepus, kas nepāriet, ķermeņa masas samazināšanās, enerģijas trūkums, viegls drudzis) vai jebkura cita infekcija rodas ārstēšanas laikā vai pēc tās, nekavējoties pastāstiet par to ārstam.

Ceļojuma/atkārtota infekcija

- Pastāstiet ārstam, ja esat dzīvojis vai ceļojis reģionos ar endēmiskām (apvidū esošām) sēnīšinfekcijām, kā histoplazmoze, kokcidioidomikoze vai blastomikoze.
- Informējiet ārstu, ja Jums ir periodiskas infekcijas vai citi stāvokļi, kas palielina infekcijas risku.
- Jums jāpievērš īpaša uzmanība infekcijas pazīmēm, kamēr Jūs ārstē ar Amsparity. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums rodas kādi infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, nogurums vai zobu bojājumi.

B hepatīta vīruss

- Pastāstiet savam ārstam, ja esat B hepatīta vīrusa (HBV) nēsātājs, ja Jums ir aktīvs B hepatīts vai domājat, ka Jums ir risks inficēties ar HBV. Jūsu ārstam ir jāveic Jums HBV tests. Adalimumabs var reaktivizēt HBV infekciju šī vīrusa nēsātājiem. Dažos retos gadījumos, it īpaši, ja lietojat citas zāles, kas nomāc imūno sistēmu, HBV reaktivācija var apdraudēt dzīvību.

Par 65 gadiem vecāki cilvēki

- Ja Jūs esat vecāks par 65 gadiem, tad Amsparity lietošanas laikā Jūs varat būt vairāk uzņēmīgs pret infekcijām. Jums un Jūsu ārstam jāpievērš īpaša uzmanība infekcijas pazīmēm, kamēr Jūs ārstē ar Amsparity. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums rodas kādi infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, nogurums vai zobu bojājumi.

Ķirurģiskas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras

- Ja Jums tiek plānotas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras, informējiet ārstu, ka Jūs saņemat Amsparity. Jūsu ārsts var ieteikt uz laiku pārtraukt Amsparity lietošanu.

Demielinizējoša slimība

- Ja Jums ir vai attīstās demielinizējoša slimība (slimība, kas skar izolējošo slāni ap nerviem, piemēram, multiplā skleroze), ārsts izlems, vai Jūs varat lietot vai turpināt lietot Amsparity. Nekavējoties informējiet savu ārstu, ja Jums ir tādi simptomi kā redzes izmaiņas, roku vai kāju vājums vai kādas ķermeņa daļas nejutīgums vai tirpšana.

Vakcinācija

- Noteiktas vakcīnas satur dzīvas, bet novājinātas formas, slimību izraisošas baktērijas vai vīrusus, kas var izraisīt infekcijas, un tās nedrīkst saņemt Amsparity terapijas laikā. Konsultējieties ar ārstu pirms saņemam jebkuru vakcīnu. Ja iespējams, bērnus ieteicams vakcinēt ar visām vecumam atbilstošām vakcīnām pirms ārstēšanas ar Amsparity. Ja Jūs esat saņēmusi Amsparity grūtniecības laikā, Jūsu mazulim var būt paaugstināts risks iegūt infekciju aptuveni līdz pieciem mēnešiem pēc pēdējās devas, ko saņēmat grūtniecības laikā. Ir svarīgi pastāstīt Jūsu mazuļa ārstam un citiem veselības aprūpes speciālistiem par to, ka grūtniecības laikā esat lietojusi Amsparity, lai viņi varētu pieņemt lēmumu, kad Jūsu mazulim ir jāsaņem jebkāda vakcīna.

Sirds mazspēja

- Ir būtiski informēt savu ārstu par to, ka Jums ir bijuši vai ir nopietni sirdsdarbības traucējumi. Ja Jums ir viegla sirds mazspēja un Jūs tiekat ārstēti ar Amsparity, Jūsu ārstam rūpīgi jāuzrauga Jūsu sirds mazspējas gaita. Ja Jums parādās jauni vai pastiprinās jau esošie sirds mazspējas simptomi (piemēram, elpas trūkums vai pēdu tūska), nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

Drudzis, zilumi, asiņošana vai bālums

- Dažiem pacientiem organisms var nespēt veidot pietiekami daudz asins šūnu, kas cīnās pret infekcijām vai palīdz apturēt asiņošanu. Ja Jums sākas drudzis, kas nepāriet, viegli rodas zilumi vai sākas asiņošana, vai arī esat ļoti bāls, nekavējoties pasakiet to ārstam. Jūsu ārsts var izlemt pārtraukt ārstēšanu.

Vēzis

- Ļoti retos gadījumos bērniem un pieaugušiem, kas lieto adalimumabu vai citus TNF- α blokatorus, ir bijuši noteikta veida vēža gadījumi. Cilvēki ar smagāku reimatoīdā artrīta veidu, kuriem slimība ir bijusi ilgu laiku, var būt augstāks limfomas vai leikozes risks (vēzis, kas ietekmē asins šūnas vai kaulu smadzenes). Ja lietojat Amsparity, limfomas, leikozes un cita veida vēža saslimšanas risks var paaugstināties. Retos gadījumos pacientiem, kuri lietojuši adalimumabu, tika novērota retāka, smagas formas limfoma. Daži no šiem pacientiem tika ārstēti arī ar azatioprīnu vai merkaptopurīnu. Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs lietojat azatioprīnu vai merkaptopurīnu kopā ar Amsparity.
- Turklāt pacientiem, kuri lietojuši adalimumabu, novēroti nemelanomas ādas vēža gadījumi. Ja ārstēšanas laikā vai pēc tās parādās jauni bojātas ādas laukumi vai mainās esošo bojātās ādas zīmju vai laukumu izskats, pastāstiet to ārstam.
- Ar citiem TNF- α blokatoriem ārstētiem pacientiem ar noteikta veida plaušu slimību, ko sauc par hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), bijuši gadījumi ar citiem vēža veidiem, kas nav limfoma. Ja Jums ir HOPS vai daudz smēķējat, Jums jāapspiež ar ārstu, vai ārstēšana ar TNF- α blokatoru Jums ir piemērota.

Autoimūna slimība

- Retos gadījumos ārstēšana ar Amsparity var izraisīt vilkēdei līdzīgu sindromu. Sazinieties ar ārstu, ja rodas šādi simptomi: ilgstoši, neizskaidrojamas izcelsmes izsitumi, drudzis, locītavu sāpes vai nogurums.

Citas zāles un Amsparity

Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Amsparity var lietot vienlaicīgi ar metotreksātu vai noteiktiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (piemēram, sulfasalazīns, hidroksihlorohīns, leflunomīds un injicējamie zelta preparāti), kortikosteroīdiem vai pretsāpju līdzekļiem, ieskaitot nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NPL).

Amsparity nedrīkst lietot kopā ar zālēm, kas satur aktīvo vielu anakinru vai abataceptu, jo paaugstinās smagas infekcijas risks. Vienlaicīga adalimumaba lietošana ar citiem TNF antagonistiem un anakinru vai abataceptu nav ieteicama, jo iespējams paaugstināts infekciju risks, tai skaitā smagu infekciju attīstības un citas iespējamās farmakoloģiskās mijiedarbības risks. Ja Jums ir jautājumi, vaicājiet savam ārstam.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Jums ieteicams apsvērt piemērota pretapaugļošanās līdzekļa lietošanu, lai novērstu grūtniecību, un tā lietošana būtu jāturpina vismaz 5 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar Amsparity.

Ja Jums ir iestājusies grūtniecība, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu par šo zāļu lietošanu.

Amsparity grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja tas ir nepieciešams.

Saskaņā ar grūtniecības pētījumu, iedzimtu defektu risks gadījumos, kad mātes grūtniecības laikā bija saņēmusi adalimumabu, nepārsniedza risku, kāds bija tad, ja mātes ar to pašu slimību adalimumabu nesaņēma.

Amsparity drīkst lietot, barojot bērnu ar krūti.

Ja Jūs saņemat Amsparity grūtniecības laikā, Jūsu mazulim var būt paaugstināts risks iegūt infekciju. Pirms mazulis saņem jebkādu vakcīnu, ir svarīgi pastāstīt Jūsu bērna ārstam un citiem veselības aprūpes speciālistiem par to, ka grūtniecības laikā Jūs lietojāt Amsparity. Plašāku informāciju par vakcīnām skatiet punktā “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Amsparity var būt neliela ietekme uz Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli, braukt ar velosipēdu vai apkalpot mehānismus. Pēc Amsparity lietošanas iespējama istabas rotēšanas sajūta (vertigo) un redzes traucējumi.

Amsparity satur polisorbātu 80

Šīs zāles satur 0,16 mg polisorbāta 80 katrā 0,8 ml vienas devas pilnšļircē, kas atbilst 0,2 mg/ml polisorbāta 80. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir kādas zināmas alerģijas.

Amsparity satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 0,8 ml devā – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Amsparity

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam. Ja Jums nepieciešama cita deva, ārsts Jums var parakstīt cita stipruma Amsparity.

Amsparity injicē zem ādas (subkutāni).

Pieaugušie ar reimatoīdo artrītu, psoriātisko artrītu, ankilozējošo spondilītu vai aksiālu spondiloartrītu bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma

Parastā deva pieaugušajiem ar reimatoīdo artrītu, ankilozējošu spondilītu, aksiālu spondiloartrītu bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma un psoriātisko artrītu ir viena 40 mg adalimumaba deva katru otro nedēļu.

Reimatoīdā artrīta gadījumā Amsparity lietošanas laikā jāturpina metotreksāta lietošana. Ja Jūsu ārsts noteicis, ka metotreksāts Jums nav piemērots, Amsparity var lietot vienu pašu.

Ja Jums ir reimatoīdais artrīts un Jūs nesaņemat metotreksātu vienlaicīgi ar Amsparity terapiju, Jūsu ārsts var izlemt dot 40 mg adalimumaba katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Bērni, pusaudži un pieaugušie ar poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu

Bērni un pusaudži no 2 gadu vecuma ar ķermeņa masu no 10 kg līdz mazāk par 30 kg

Amsparity ieteicamā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.

Bērni, pusaudži un pieauguši no 2 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 30 kg

Amsparity ieteicamā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.

Bērni, pusaudži un pieaugušie, kuriem ir ar entezītu saistīts artrīts

Bērni un pusaudži no 6 gadu vecuma ar ķermeņa masu no 15 kg līdz mazāk par 30 kg

Amsparity ieteicamā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.

Bērni, pusaudži un pieauguši no 6 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 30 kg

Amsparity ieteicamā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.

Pieaugušie ar psoriāzi

Parastā deva pieaugušajiem ar psoriāzi ir sākumā 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas ievadīšanas. Jums jāturpina injicēt Amsparity tik ilgi, cik norādījis Jūsu ārsts. Ja šī deva nestrādā pietiekami labi, ārsts devu var palielināt līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Bērni un pusaudži ar perēkļaino psoriāzi

Bērni un pusaudži vecumā no 4 līdz 17 gadiem ar ķermeņa masu no 15 kg līdz mazāk par 30 kg

Amsparity ieteicamā deva ir 20 mg sākotnējā deva, un pēc vienas nedēļas vēl 20 mg. Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.

Bērni un pusaudži vecumā no 4 līdz 17 gadiem ar ķermeņa masu vismaz 30 kg

Amsparity ieteicamā deva ir 40 mg sākotnējā deva, un pēc vienas nedēļas vēl 40 mg. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.

Hidradenitis suppurativa pieaugušajiem

Parastā devu shēma pieaugušajiem ar *hidradenitis suppurativa* ir 160 mg (ievadīta kā četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai divas 40 mg injekcijas dienā divas dienas pēc kārtas) sākotnējā deva, pēc tam 80 mg (ievadīta kā divu 40 mg injekciju veidā vienā dienā) pēc divām nedēļām. Divas nedēļas vēlāk turpināt ar 40 mg devu katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu, kā norādījis Jūsu ārsts. Ieteicams skartās vietas katru dienu apstrādāt ar antiseptisku līdzekli.

Pusaudži ar hidradenitis suppurativa vecumā no 12 līdz 17 gadiem ar ķermeņa masu vismaz 30 kg

Ieteicamā Amsparity deva ir 80 mg sākotnējā deva (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot ar nākamo nedēļu. Ja šī deva nestrādā pietiekami labi, ārsts devu var palielināt līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Ieteicams skartās vietas katru dienu apstrādāt ar antiseptisku līdzekli.

Krona slimība pieaugušajiem

Parastā dozēšanas shēma Krona slimības gadījumā ir 80 mg sākotnējā deva (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) un pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot pēc divām nedēļām. Ja nepieciešama ātrāka iedarbība, ārsts var parakstīt 160 mg sākotnējo devu (četrus 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai divus 40 mg injekciju veidā dienā divas dienas pēc kārtas), un pēc tam 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) pēc divām nedēļām un pēc tam 40 mg katru otro nedēļu. Ja šī deva nestrādā pietiekami labi, ārsts devu var palielināt līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Bērni un pusaudži ar Krona slimību

Bērni un pusaudži no 6 līdz 17 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg

Parastā devu shēma ir 40 mg liela sākotnējā deva, pēc divām nedēļām 20 mg. Ja nepieciešama ātrāka iedarbība, ārsts var parakstīt 80 mg sākotnējo devu (divus 40 mg injekciju veidā vienā dienā) un pēc tam 40 mg pēc divām nedēļām.

Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu. Ja šī deva nestrādā pietiekami labi, Jūsu ārsts var palielināt devas ievadīšanas biežumu līdz 20 mg katru nedēļu.

Bērni un pusaudži vecumā no 6 līdz 17 gadiem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg

Parastā devu lietošanas shēma ir 80 mg liela sākotnējā deva (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) un pēc divām nedēļām 40 mg. Ja nepieciešama ātrāka iedarbība, ārsts var parakstīt 160 mg sākotnējo devu (četrus 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai divus 40 mg injekciju veidā dienā divas dienas pēc kārtas) un pēc tam 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) pēc divām nedēļām.

Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu. Ja šī deva nestrādā pietiekami labi, ārsts devu var palielināt līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Pieaugušie ar čūlaino kolītu

Parastā Amsparity deva pieaugušajiem ar čūlaino kolītu ir 160 mg sākotnējā deva (četrus 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai divus 40 mg injekciju veidā dienā divas dienas pēc kārtas), tad 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) pēc divām nedēļām un pēc tam 40 mg katru otro nedēļu. Ja šī deva nestrādā pietiekami labi, ārsts devu var palielināt līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Bērni un pusaudži ar čūlaino kolītu

Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg

Parastā Amsparity deva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) vispirms un 40 mg (viena 40 mg injekcija) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.

Pacientiem, kas, lietojot 40 mg devu katru otro nedēļu, sasniedz 18 gadu vecumu, jāturpina saņemt nozīmēto devu.

Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 40 kg

Parastā Amsparity deva ir 160 mg (četrus 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai pa divām 40 mg injekcijām dienā divas dienas pēc kārtas) vispirms un 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 80 mg katru otro nedēļu.

Pacientiem, kas, lietojot 80 mg devu katru otro nedēļu, sasniedz 18 gadu vecumu, jāturpina saņemt nozīmēto devu.

Pieaugušie ar neinfekciozu uveītu

Pieaugušajiem ar neinfekciozu uveītu parastā sākuma deva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot vienu nedēļu pēc sākuma devas. Jums jāturpina injicēt Amsparity tik ilgi, cik norādījis Jūsu ārsts.

Neinfekciozā uveīta gadījumā Amsparity lietošanas laikā var turpināt lietot kortikosteroīdus vai citas zāles, kas ietekmē imūno sistēmu. Amsparity var lietot arī vienu pašu.

Bērni un pusaudži ar hronisku neinfekciozu uveītu no 2 gadu vecuma

Bērni un pusaudži no 2 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 30 kg

Amsparity parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu kopā ar metotreksātu.

Jūsu ārsts var nozīmēt arī 40 mg sākotnējo devu, kas var tikt lietota vienu nedēļu pirms sākat lietot parasto devu.

Bērni un pusaudži no 2 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir vismaz 30 kg.

Amsparity parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu kopā ar metotreksātu.

Jūsu ārsts var nozīmēt arī 80 mg sākotnējo devu, kas var tikt lietota vienu nedēļu pirms sākat lietot parasto devu.

Lietošanas metode un ievadišanas veids

Amsparity ievada injekcijas veidā zem ādas (subkutānas injekcijas veidā).

Detalizēti norādījumi par to, kā injicēt Amsparity (norādījumi par lietošanu), ir doti šīs instrukcijas beigās.

Ja esat lietojis Amsparity vairāk nekā noteikts

Ja esat nejauši injicējis Amsparity biežāk nekā vajadzīgs, sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu un izskaidrojiet, ka esat lietojis vairāk zāles nekā paredzēts. Vienmēr paņemiet līdzīgu zāļu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis lietot Amsparity

Ja esat aizmirsis veikt sev injekciju, injicējiet nākamo Amsparity devu uzreiz, kad atceraties. Tad lietojiet nākamo devu pēc sākumā noteiktā grafika, ja Jūs nebūtu aizmirsis injicēt devu.

Ja pārtraucat lietot Amsparity

Lēmums par Amsparity lietošanas pārtraukšanu ir jāapspiež ar ārstu. Pēc terapijas pārtraukšanas, simptomi var atkal atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lielākā daļa blakusparādību ir vieglas vai vidēji smagas. Taču dažas var būt tik nopietnas, ka nepieciešama ārstēšana. Blakusparādības var parādīties laikā līdz 4 mēnešiem pēc pēdējās Amsparity injekcijas.

Ja pamanāt kādas no tālāk minētajām pazīmēm, **nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību**:

- izteikti izsitumi, nātrene vai citas alerģiskas reakcijas pazīmes;
- pietūkusi seja, rokas, kājas;
- apgrūtināta elpošana, rīšana;
- aizdusa slodzes laikā vai atguļoties, vai kāju pietūkums.

Pēc iespējas drīzāk informējiet savu ārstu, ja Jums ir kaut kas no tālāk minētā:

- infekcijas pazīmes un simptomi, kā drudzis, slikta dūša, brūces, zobu problēmas, dedzinoša sajūta urinējot, vājuma vai noguruma sajūta vai klepus;
- simptomi, kas liecina par nervu traucējumiem, piemēram, durstīšana, nejutīgums, redzes dubultošanās vai vājums rokās vai kājās;
- ādas vēža pazīmes, piemēram, pietūkums vai atklāta brūce, kas nesadzīst;
- pazīmes un simptomi, kas liecina par asins sastāva pārmaiņām – piemēram, nepārejošs drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums.

Iepriekš minētās pazīmes un simptomi var norādīt uz zemāk minētām blakusparādībām, kas novērotas adalimumaba lietošanas gadījumā:

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- reakcijas injekcijas vietā (tai skaitā sāpes, pietūkums, apsārtums vai nieze);
- elpceļu infekcijas (tai skaitā saaukstēšanās, iesnas, deguna blakusdobumu infekcija, pneimonija);
- galvassāpes;
- sāpes vēderā;
- slikta dūša un vemšana;
- izsitumi;
- sāpes muskuļos vai locītavās.

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- nopietnas infekcijas (tai skaitā asins saindēšanās un gripa);
- zarnu infekcijas (tai skaitā gastroenterīts);
- ādas infekcijas (tai skaitā celulīts un jostas roze);
- ausu infekcija;
- mutes dobuma infekcijas (tai skaitā zobu infekcijas un aukstumpumpas);
- dzimumceļu infekcijas;
- urīnceļu infekcijas;
- sēnīšinfekcijas;
- locītavu infekcijas;
- labdabīgi audzēji;
- ādas vēzis;
- alerģiskas reakcijas (tai skaitā sezonāla alerģija);
- dehidratācija;
- garastāvokļa izmaiņas (tai skaitā depresija);
- trauksme;
- grūtības aizmigt;
- jušanas traucējumi, piemēram, tirpšanas, durstīšanas sajūta un nejutība;
- migrēna;
- nervu saknīšu nospiedumu simptomi (tai skaitā sāpes muguras un kājās);
- redzes traucējumi;
- acu iekaisums;

- plakstiņu iekaisums un acu pietūkums;
- reibonis (sajūta par istabas griešanos);
- sajūta, ka sirds darbojas ļoti ātri;
- paaugstināts asinsspiediens;
- pietvīkums;
- hematoma (blīvs pietūkums ar asins recekli);
- klepus;
- astma;
- elpas trūkums;
- kuņģa un zarnu trakta asiņošana;
- dispepsija (gremošanas traucējumi, meteorisms, dedzināšana aiz krūšu kaula);
- skābes atviļņa slimība;
- sausais sindroms (tai skaitā sausas acis un sausa mute);
- nieze;
- niezoši izsitumi;
- asinsizplūdumi;
- ādas iekaisums (piemēram, ekzēma);
- nagu lūšana roku un kāju pirkstiem;
- pastiprināta svīšana;
- matu izkrišana;
- psoriāzes rašanās vai pastiprināšanās;
- muskuļu spazmas;
- asinis urīnā;
- nieru darbības traucējumi;
- sāpes krūtīs;
- tūska (šķidruma uzkrāšanās ķermenī, kas izraisa skarto audu pietūkumu);
- drudzis;
- trombocītu skaita mazināšanās asinīs ar palielinātu asiņošanas vai asinsizplūdumu risku;
- dzīšanas traucējumi.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- oportūnistiskas infekcijas (tai skaitā tuberkuloze un citas infekcijas), kas rodas, kad ir samazināta organisma pretošanās spēja pret slimībām;
- neiroloģiskas infekcijas (tai skaitā vīrusu meningīts);
- acu infekcijas;
- bakteriālas infekcijas;
- divertikulīts (resno zarnu iekaisums un infekcija);
- vēzis, tai skaitā vēzis, kas skar limfātisko sistēmu (limfoma), un melanoma (ādas vēža veids);
- imūnās sistēmas traucējumi, kas var skart plaušas, ādu un limfmezglus (biežāk izpaužas kā slimība, ko sauc par sarkoidozi);
- vaskulīts (iekaisums asinsvados);
- trīce (drebēšana);
- neiropātija (nervu bojājums);
- insults;
- redzes dubultošanās;
- dzirdes zudums, dzīkstēšana;
- neregulāra sirds darbība, piemēram, sirds pārsitieni;
- sirds darbības traucējumi, kuru rezultātā var rasties elpas trūkums vai potīšu pietūkums;
- sirdslēkme;
- maisiņš lielas artērijas sienā, vēnas iekaisums un trombs, asinsvada aizsprostošanās;
- plaušu slimības, kas izraisa elpas trūkumu (tai skaitā iekaisums);
- plaušu embolija (aizsprostojums plaušu artērijā);
- izsvīdums pleiras telpā (pārmērīga šķidruma uzkrāšanās pleiras dobumā);

- aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas rada smagas sāpes vēderā un mugurā;
- rīšanas traucējumi;
- sejas tūska (sejas pietūkums);
- žultspūšļa iekaisums, žultsakmeņi;
- taukainā hepatoze (tauku uzkrāšanās aknu šūnās);
- nakts svīšana;
- rēta;
- patoloģiska muskuļu noārdīšanās;
- sistēmiska sarkanā vilkēde (imūnās sistēmas traucējumi, kas ietver ādas, sirds, plaušu, locītavu un citu orgānu sistēmu iekaisumu);
- miega traucējumi;
- impotence;
- iekaisumi.

Reti (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- leikoze (vēzis, kas skar asinis un kaulu smadzenes);
- smaga alerģiska reakcija ar šoku;
- multiplā skleroze;
- nervu traucējumi (piemēram, aci savienojošā redzes nerva iekaisums un Gijēna-Barē sindroms, kas ir slimība, kura izraisa muskuļu vājumu, neparastas sajūtas, tirpšanu rokās un ķermeņa augšdaļā);
- sirdsdarbības apstāšanās;
- plaušu fibroze (rētošanās plaušās);
- zarnu performācija (caurumi zarnu sienā);
- hepatīts (aknu iekaisums);
- B hepatīta infekcijas reaktivācija;
- autoimūnais hepatīts (aknu iekaisums, ko izraisa pati paša organisma imūnā sistēma);
- ādas vaskulīts (ādas asinsvadu iekaisums);
- Stīvensa-Džonsona sindroms (dzīvību apdraudoša reakcija ar gripai līdzīgiem simptomiem un izsitumiem, kas saistīti ar čūlu veidošanos);
- sejas tūska (sejas pietūkums), kas saistīta ar alerģiskām reakcijām;
- *erythema multiforme* (iekaisusi ādas izsitumi);
- vilkēdei līdzīgs sindroms;
- angioedēma (lokāls ādas pietūkums);
- lihenoida ādas reakcija (niezoši sarkanbrūni ādas izsitumi).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- hepatospleniska T šūnu limfoma (reti sastopams asins vēzis, bieži ar letālu iznākumu);
- Merkela šūnu karcinoma (ādas vēža paveids);
- Kapoši sarkoma – rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpursarkani bojājumi uz ādas;
- aknu mazspēja;
- stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu, pasliktināšanās (kad izsitumiem uz ādas pievienojas muskuļu vājums);
- ķermeņa masas pieaugums (vairumam pacientu ķermeņa masas pieaugums bija neliels).

Dažām adalimumaba lietotājiem novērotajām blakusparādībām nav simptomu, un tās var atklāt, tikai veicot asins analīzes. Šādas blakusparādības:

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- mazs leukocītu skaits asinīs;
- mazs eritrocītu skaits asinīs;

- paaugstināts lipīdu līmenis asinīs;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- liels leikocītu skaits asinīs;
- mazs trombocītu skaits asinīs;
- paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs;
- patoloģisks nātrija līmenis asinīs;
- zems kalcija līmenis asinīs;
- zems fosfāta līmenis asinīs;
- augsts cukura līmenis asinīs;
- augsts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs;
- autoantivielas asinīs;
- zems kālija līmenis asinīs.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- paaugstināts bilirubīna līmenis (asinsanalīzes par aknām).

Reti (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- mazs leikocītu, eritrocītu un trombocītu skaits asinīs.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Amsparity

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes/plāksnītes/kastītes pēc “EXP”.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Alternatīva uzglabāšana:

Kad nepieciešams (piemēram, kad Jūs ceļojat), atsevišķu Amsparity pilnšļirci var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30°C) ne ilgāk kā 30 dienas – sargājot no gaismas. Kad vien pilnšļirce ir izņemta no ledusskapja uzglabāšanai istabas temperatūrā, pilnšļirce **jāizlieto 30 dienu laikā vai jāiznīcina**, pat gadījumā, ja pilnšļirce atlikta atpakaļ ledusskapī.

Jums ir jāpieraksta datums, kad pilnšļirce ir pirmo reizi izņemta no ledusskapja, un datums, pēc kura tā ir jāiznīcina.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt ārstam vai farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Amsparity satur

Aktīvā viela ir adalimumabs (adalimumabum).

Citas sastāvdaļas ir L-histidīns, L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts, saharoze, dinātrijs edetāta dihidrāts, L-metionīns, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktā “Amsparity satur polisorbātu 80” un “Amsparity satur nātriju”).

Amsparity pilnšļirces ārējais izskats un iepakojums

Amsparity 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē ir sterils 0,8 ml šķīdums, kurš satur 40 mg adalimumaba.

Amsparity pilnšļirce ir stikla šļirce, kas satur dzidru, bezkrāsainu vai ļoti gaiši brūnu adalimumaba šķīdumu. Katrā iepakojumā ir 1, 2, 4 vai 6 pilnšļirces, kas paredzētas lietošanai pacientiem ar attiecīgi 2 (1 rezerves), 2, 4 vai 6 spirta salvetēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Amsparity var būt pieejams flakonos, pilnšļircēs un/vai pildspalvveida pilnšļircēs.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
Zaventem 1930
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0) 30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta:

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu>.

NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

Amsparity (adalimumabs)

40 mg

Vienas devas pilnšļirce subkutānai injekcijai

Saglabāiet šo instrukciju! Šie norādījumi ir par to, kā soli pa solim sagatavot un veikt injekciju. Uzglabāt Amsparity pilnšļirci ledusskapī no 2°C līdz 8°C temperatūrā.

Līdz lietošanas brīdim uzglabāt Amsparity pilnšļirci oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no tiešas saules gaismas.

Ja nepieciešams, piemēram, Jūsu ceļojuma laikā, Amsparity pilnšļirci var uzglabāt istabas temperatūrā līdz 30°C, līdz 30 dienām.

Uzglabāt Amsparity, injekcijas piederumus un visas citas zāles bērniem nepieejamā vietā.

Amsparity injekcijām tiek piegādāts vienreizlietojamā pilnšļircē, kas satur zāles vienai devai.

Nemēģiniet injicēt sev Amsparity, kamēr neesat izlasījis(-usi) un sapratis(-usi) šos norādījumus par lietošanu. Ja Jūsu ārsts, medmāsa vai farmaceits izlemj, ka Jūs varētu veikt Amsparity injekcijas sev mājās, Jums ir jāsaņem apmācība, kā pareizi sagatavot un injicēt Amsparity.

Tāpat ir svarīgi konsultēties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu, lai pārliecinātos, ka saprotat Amsparity dozēšanas norādījumus. Lai vieglāk atcerētos Amsparity injicēšanas laikus, varat priekšlaicīgi aizpildīt kalendāru. Ja Jums vai Jūsu aprūpētajam ir kādi jautājumi par pareizu Amsparity injicēšanas veidu, konsultējieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu.

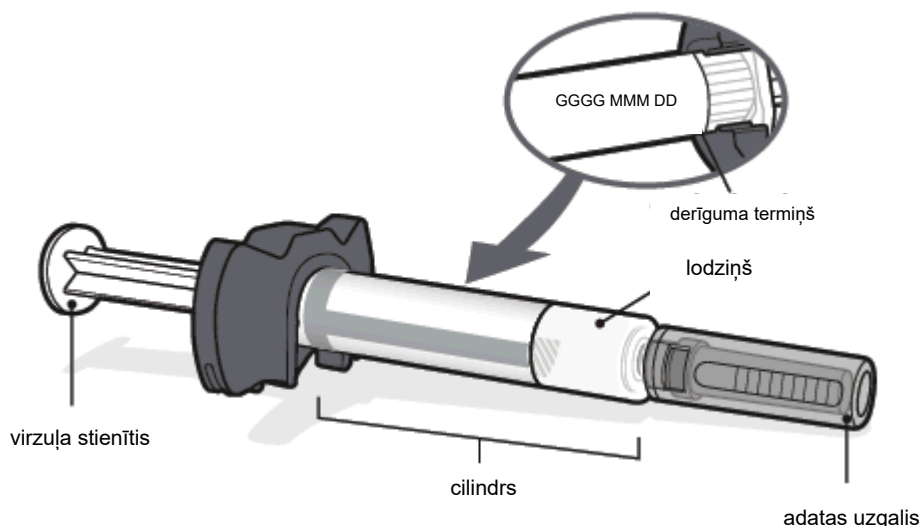
Pēc atbilstošas apmācības Jūs pats(-i) vai Jūsu aprūpētājs varēs veikt Amsparity injicēšanu.

1. Nepieciešamie materiāli

- Katras Amsparity injekcijas veikšanai Jums būs vajadzīgi tālāk norādītie materiāli. Atrodiet tīru, līdzenu virsmu, kur novietot materiālus.

- 1 Amsparity pilnšļirce paplātē, kas ievietota kartona kastītē;
- 1 spirta salvete, kas ievietota kartona kastītē;
- 1 vates vai marles tampons (nav iekļauts komplektā Amsparity kartona kastītē);
- piemērots trauks asiem priekšmetiem (nav iekļauts komplektā Amsparity kartona kastītē).

Svarīgi. Ja Jums ir kādi jautājumi par Amsparity pilnšļirci vai zālēm, konsultējieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu.

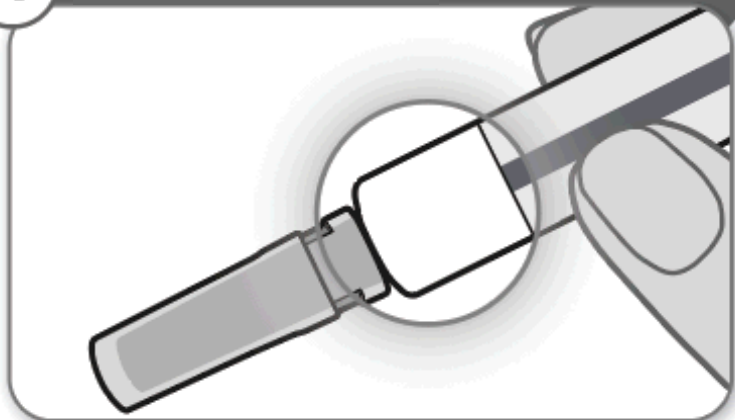


2. Sagatavošanās

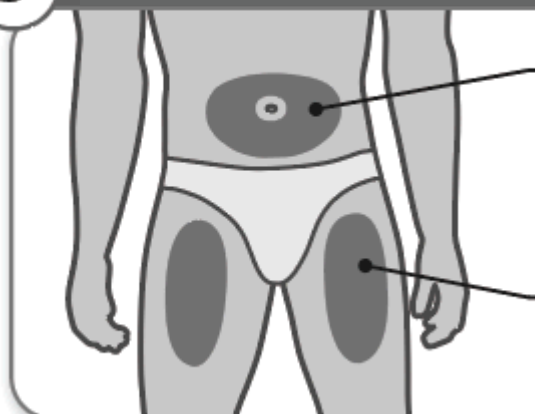
- Izņemiet Amsparity kartona kastīti no ledusskapja.
 - Atveriet kartona kastīti un izņemiet paplāti ar pilnšļirci.
 - Pārbaudiet kartona kastīti un paplāti. **Nelietojiet**, ja:
 - ir beidzies derīguma termiņš;
 - tā ir bijusi sasalusi vai atkausēta;
 - tā ir nokritusi zemē, pat ja tā izskatās ne bojāta;
 - tā ir bijusi izņemta no ledusskapja ilgāk par 30 dienām;
 - tā izskatās bojāta;
 - blīves uz jaunas kartona kastītes ir bojātas.
 - Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas, atbrīvojieties no pilnšļircēs tāpat kā no izlietotas šļirces. Lai veiktu sev injekciju, Jums būs nepieciešama jauna pilnšļirce.
 - Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni un pilnībā nosusiniet.
- Ja Jums ir kādi jautājumi par zālēm, lūdzu, konsultējieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu.



- Atpļēsiet papīra blīvi uz paplātes.
 - No paplātes izņemiet 1 pilnšļirci un ielieciet oriģinālo kartona kastīti ar neizmantotajām pilnšļircēm atpakaļ ledusskapī.
 - **Nelietojiet** pilnšļirci, ja tā izskatās bojāta.
 - Pilnšļirci var lietot uzreiz pēc izņemšanas no ledusskapja.
 - Ļaujot pilnšļircei sasilt līdz istabas temperatūrai, varētu samazināt dedzināšanas sajūtu vai diskomfortu. Pirms injekcijas veikšanas paturiet pilnšļirci istabas temperatūrā 15 līdz 30 minūtes, pasargājot to no tiešas saules gaismas.
 - Noņemiet adatas uzgali no pilnšļircēs tikai tieši pirms pašas injekcijas.
- Vienmēr turiet pilnšļirci aiz šļirces cilindra, lai neradītu bojājumus.**

4**Pārbaudiet zāles**

- Uzmanīgi apskatiet zāles lodziņā.
 - Viegli sasveriet pilnšļirci uz priekšu un atpakaļ, lai pārbaudītu zāles.
 - **Nekratiet** pilnšļirci. Kراتīšana var sabojāt Jūsu zāles.
 - Pārliecinieties, ka zāles pilnšļircē ir dzidras un bezkrāsainas vai ļoti gaiši brūnas un tajās nav nekādu zvīņu vai daļiņu. Ir pieļaujami, ja lodziņā ir redzams viens vai vairāki gaisa burbulīši. **Nemēģiniet** atbrīvoties no gaisa burbulīšiem.
- Ja Jums ir kādi jautājumi par zālēm, lūdzu, konsultējieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu.

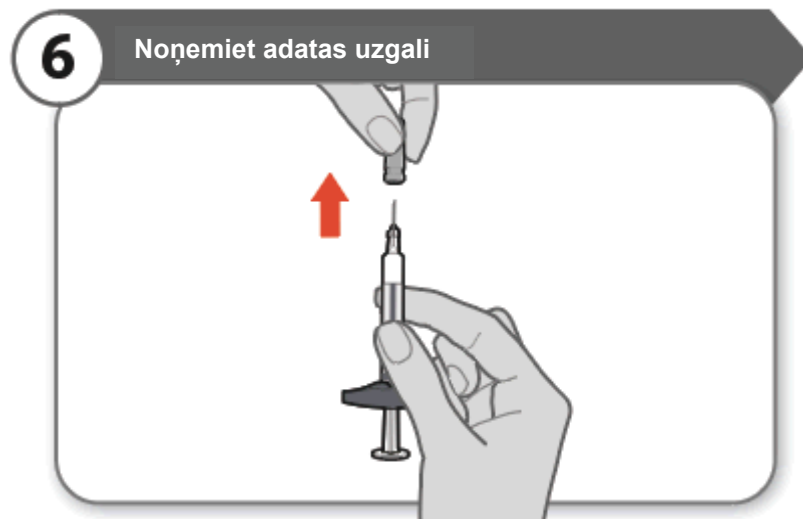
5**Izvēlieties un sagatavojiet injekcijas vietu****Vēders**

Izvēlieties vietu ne tuvāk kā 5 cm attālumā no nabas.

Augšstilbi

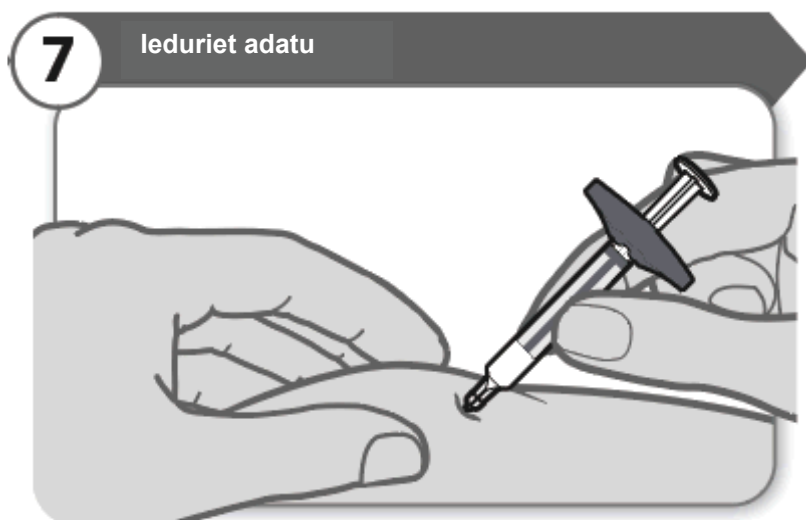
Augšstilbu augšdaļu priekšpuse

- Katru reizi izvēlieties citu injekcijas vietu.
- **Neinjicējiet** kaulu zonās vai vietās, kur āda ir ar zilumiem, apsārtumu, sāpīga vai cieta. Izvairieties injicēt vietās ar rētām vai strijām.
 - Ja Jums ir psoriāze, neinjicējiet tieši pietūkuma, sabiezējuma, apsārtuma vai zvīņainās vietās vai bojājumos uz ādas.
- **Neinjicējiet** caur apģērbu.
- Noslaukiet injekcijas vietu ar spirta salveti.
- Pagaidiet, līdz injekcijas vieta nožūst.

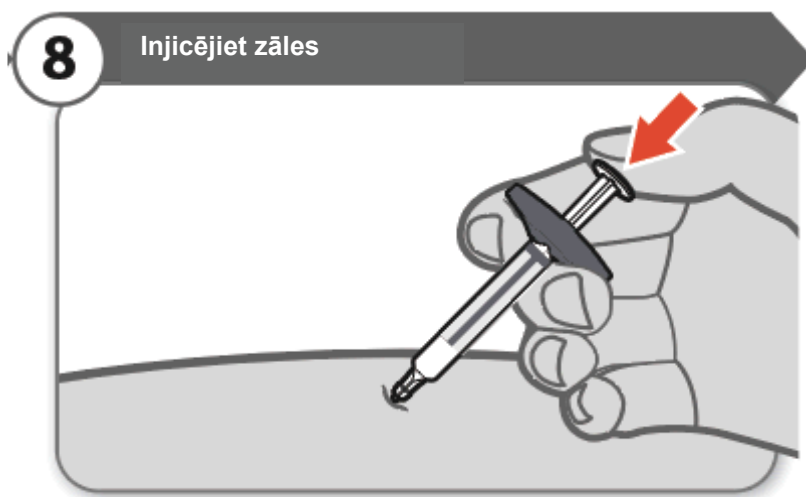


- Turiet pilnšļirci aiz šļirces cilindra. Kad esat gatavs veikt sev injekciju, rūpīgi novelciet adatas uzgali taisnā virzienā, pavērstu prom no ķermeņa.
- Tas ir normāli, ja ieraugāt dažus zāļu šķidruma pilienu adatas galā, kad noņemat adatas uzgali.
- Izmetiet adatas uzgali aso priekšmetu traukā.

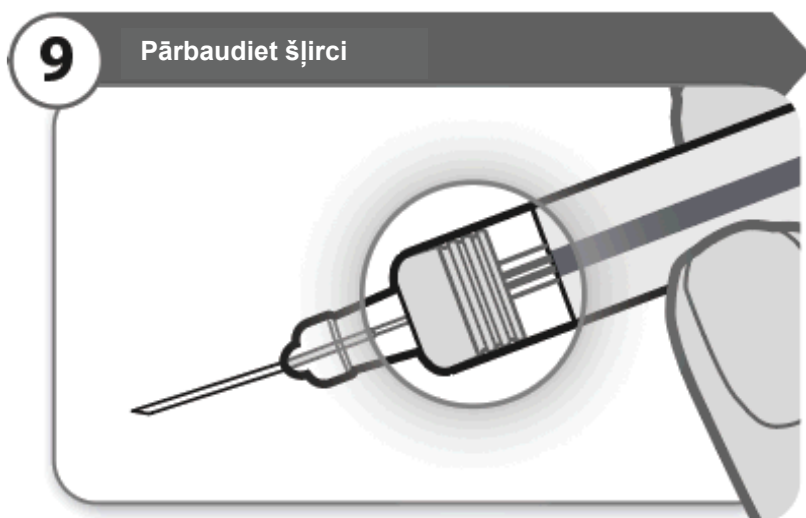
Piezīme. Esiet piesardzīgi, rīkojoties ar pilnšļirci, lai nejausi nesavainotos, iedurot ar adatu.



- Viegli saņemiet pirkstos ādas kroku notīrītajā injekcijas vietā.
 - Ieduriet adatu ādā līdz galam 45 grādu leņķī, kā parādīts.
 - Pēc adatas ieduršanas atlaidiet satverto ādu.
- Svarīgi. Neievadiet** adatu atkārtoti savā ādā. Jums būs nepieciešama jauna pilnšļirce, ja adata jau ir ievadīta ādā un Jūs maināt savas domas par injicēšanas vietu.



- Ar lēnu, bet pastāvīgu spiedienu līdz galam iebīdīet virzuli, līdz cilindrs ir iztukšots. Devas ievadīšana parasti ilgst 2 līdz 5 sekundes.
Piezīme. Pēc virzuļa nospiešanas līdz galam ir ieteikts paturēt pilnšļirci ādā vēl 5 sekundes.
- Izvelciet adatu no ādas tādā pašā leņķī, kādā tā tika iedurta.



- Pārbaudiet, ka zāles ir pilnībā izvadītas no pilnšļirces.
- **Nekādā gadījumā neduriet adatu atkārtoti.**
- **Nekādā gadījumā nelieciet uzgali atpakaļ adatai.**
Piezīme. Ja pelēkais aizbāznis neatrodas parādītajā pozīcijā, Jūs varētu nebūt injicējis visu zāļu devu. Nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu, medmāsu vai farmaceitu.

10**Izmetiet izlietoto šļirci**

- Nekavējoties izmetiet šļirci, kā norādījis ārsts, medmāsa vai farmaceits, un saskaņā ar vietējiem veselības un drošības noteikumiem.

11**Darbības pēc injekcijas**

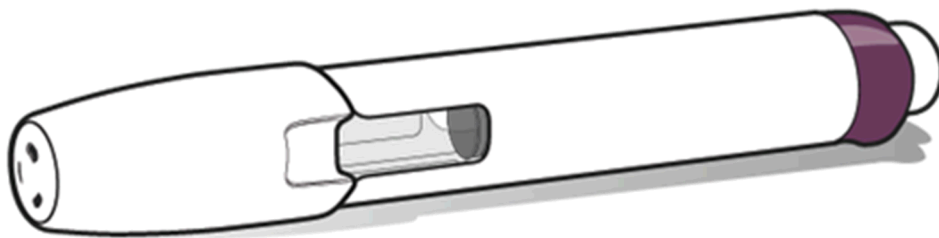
- Rūpīgi apskatiet injekcijas vietu. Ja ir redzamas asinis, ar tīru vates vai marles tamponu viegli piespiediet uz injekcijas vietas dažas sekundes.
- **Neberzējiet** injekcijas vietu.
Piezīme. Uzglabāt visas neizmantotās šļirces ledusskapī sākotnējā iepakojumā.

Skatīt otrā pusē:

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Amsparity 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē adalimumabum



Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Jūsu ārsts Jums iedos arī pacienta atgādinājuma kartīti, kas satur svarīgu informāciju par drošu lietošanu, ar ko Jums jāiepazīstas pirms Amsparity lietošanas un ārstēšanās laikā ar Amsparity. Glabājiet šo pacienta atgādinājuma kartīti pie sevis.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Amsparity un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Amsparity lietošanas
3. Kā lietot Amsparity
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Amsparity
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Amsparity un kādam nolūkam to lieto

Amsparity satur aktīvo vielu adalimumabu, zāles, kas iedarbojas uz Jūsu ķermeņa imūno (aizsardzības) sistēmu.

Amsparity ir paredzēts lietot šādu iekaisīgu slimību ārstēšanai:

- reimatoīds artrīts;
- poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts;
- ar entezītu saistīts artrīts bērniem;
- ankilozējošs spondilīts;
- aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma;
- psoriātisks artrīts;
- psoriāze;
- *hidradenitis suppurativa*;
- Krona slimība;
- čūlainais kolīts;
- neinfekciozs uveīts.

Amsparity aktīvā viela, adalimumabs, ir monoklonālā antivielas. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas ķermenī saistās pie noteikta mērķa.

Adalimumaba mērķis ir cita olbaltumviela, ko sauc par audzēja nekrozes faktoru (*tumour necrosis factor*, TNF- α), kas ir iesaistīts imūnā (aizsardzības) sistēmā un kura līmenis ir paaugstināts iepriekš minēto iekaisuma slimību gadījumā. Piesaistoties TNF- α , Amsparity bloķē tā darbību un samazina iekaisumu pacientiem ar šīm slimībām.

Reimatoīdais artrīts

Reimatoīdais artrīts ir iekaisīga locītavu slimība.

Amsparity lieto, lai ārstētu reimatoīdo artrītu pieaugušajiem. Ja Jums ir vidējas vai smagas pakāpes aktīvs reimatoīdais artrīts, Jums vispirms būtu jālieto citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja šīs zāles nepalīdz pietiekami labi, lai ārstētu Jūsu reimatoīdo artrītu, Jums tiks dots Amsparity.

Amsparity var lietot arī lai ārstētu smagu, aktīvu un progresējošu reimatoīdo artrītu, kad iepriekš nav veikta ārstēšana ar metotreksātu.

Amsparity var palēnināt slimības izraisīto skrimšļa un locītavu kaulu bojāšanos un uzlabot fiziskās funkcijas.

Parasti Amsparity lieto kopā ar metotreksātu. Ja Jūsu ārsts uzskata, ka metotreksāts nav piemērots, var lietot Amsparity vienu pašu.

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts ir iekaisīga locītavu slimība, kas parasti pirmo reizi izpaužas bērnībā.

Amsparity lieto, lai ārstētu poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu bērniem un pusaudžiem vecumā no 2 līdz 17 gadiem. Pacientiem vispirms var tikt nozīmētas citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, pacientiem tiks nozīmēts Amsparity, lai ārstētu poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu.

Ar entezītu saistīts juvenīlais idiopātiskais artrīts

Ar entezītu saistīts juvenīlais idiopātiskais artrīts ir iekaisuma slimība locītavās un vietās, kurās cīpslas savienojas ar kaulu.

Amsparity lieto, lai ārstētu ar entezītu saistītu artrītu bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem. Pacientiem vispirms var tikt nozīmētas citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, pacientiem tiks nozīmēts Amsparity, lai ārstētu ar entezītu saistīto artrītu.

Ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma

Ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma ir mugurkaula iekaisuma slimība.

Amsparity tiek lietots pieaugušajiem tālāk norādīto slimību ārstēšanā. Ja Jums ir ankilozējošais spondilīts vai aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma, vispirms Jūs saņemsiet citas zāles. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, Jums tiks nozīmēts Amsparity, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

Psoriātisks artrīts

Psoriātiskais artrīts ir locītavu iekaisums, kas saistīts ar psoriāzi.

Amsparity lieto, lai ārstētu psoriātisku artrītu pieaugušajiem. Amsparity var palēnināt slimības izraisīto skrimšļa un locītavu kaulu bojāšanos un uzlabot fiziskās funkcijas.

Perēklainā psoriāze pieaugušajiem un bērniem

Perēklainā psoriāze ir iekaisīga ādas slimība, kurai raksturīgi sārti, plēkšņaini, sabiezējuši ādas plankumi, kas pārklāti ar sudrabetām zvīnām. Perēklainā psoriāze var skart arī nagus, tos sadrupinot, padarot biežus un atdalot no naga gultnes, kas var būt sāpīgi. Tiek uzskatīts, ka psoriāzi izraisa organisma imūnās sistēmas problēma, kas rada pastiprinātu ādas šūnu veidošanos.

Amsparity lieto, lai ārstētu vidēji smagu vai smagu psoriāzi pieaugušajiem. Amsparity tiek arī lietots smagas perēklainas psoriāzes ārstēšanai bērniem un pusaudžiem vecumā no 4 līdz 17 gadiem, kuriem nav palīdzējušas uz ādas uzklātās zāles un ārstēšana ar ultravioleto gaismu vai kuriem šīs terapijas nav piemērotas.

Hidradenitis suppurativa pieaugušajiem un pusaudžiem

Hidradenitis suppurativa (dažreiz to sauc par inverso akni) ir hroniska un bieži vien sāpīga iekaisīga ādas slimība. Simptomi var būt sāpīgi mezgliņi (sabiezējumi) un abscesi (augoņi), kas var izdalīt strutas. Visbiežāk tas skar konkrētās ādas vietas, piemēram, zem krūtīm, padusēs, cisku iekšpusē, cirkšņos un uz sēžamvietas. Skartajās zonās var rasties arī rētas.

Amsparity lieto, lai ārstētu *hidradenitis suppurativa* pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma. Amsparity var samazināt jums esošo mezgliņu un abscesu skaitu un sāpes, kas bieži tiek saistītas ar šo slimību. Vispirms Jums var tikt dotas citas zāles. Ja šīs zāles nepalīdzēs pietiekami labi, Jums tiks dots Amsparity.

Krona slimība pieaugušajiem un bērniem

Krona slimība ir iekaisīga gremošanas trakta slimība.

Amsparity lieto, lai ārstētu Krona slimību pieaugušajiem un bērniem vecumā no 6 līdz 17 gadiem.

Ja Jums ir Krona slimība, vispirms Jums dos citas zāles. Ja šīs zāles Jums neiedarbosies pietiekami labi, Jums parakstīs Amsparity, lai mazinātu Krona slimības pazīmes un simptomus.

Čūlainais kolīts pieaugušajiem un bērniem

Čūlais kolīts ir resnās zarnas iekaisuma slimība.

Amsparity lieto, lai ārstētu vidēji smagu vai smagu čūlaino kolītu pieaugušajiem un bērniem vecumā no 6 līdz 17 gadiem. Ja Jums ir čūlais kolīts, tad vispirms var tikt dotas citas slimību mazinošas zāles. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, Jums tiks nozīmēts Amsparity, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

Neinfekciozs uveīts pieaugušajiem un bērniem

Neinfekciozs uveīts ir iekaisīga slimība, kas bojā noteiktas acs daļas. Šis iekaisums var pasliktināt redzi un/vai radīt plankumus acī, piemēram, melnus punktus vai smalkas līnijas, kas kustas redzes laukā. Amsparity samazina šo iekaisumu.

Amsparity lieto tālāk norādīto pacientu ārstēšanā:

- pieaugušie, kuriem ir neinfekciozs uveīts kopā ar acs mugurējās daļas iekaisumu;
- bērni no divu gadu vecuma, kuriem ir hronisks neinfekciozs uveīts kopā ar acs priekšējās daļas iekaisumu.

Vispirms Jums var tikt dotas citas zāles. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, Jums tiks nozīmēts Amsparity, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

2. Kas Jums jāzina pirms Amsparity lietošanas

Nelietojiet Amsparity šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret adalimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir smaga infekcija, tai skaitā aktīva tuberkuloze, sepse (asins saindēšanās) vai oportūnistiskas infekcijas (neparastas infekcijas, kas saistītas ar novājinātu imūnsistēmu). Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, noguruma sajūta, zobu problēmas (skatīt “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).
- Ja Jums ir vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir bijušas vai ir nopietnas problēmas ar sirdi (skatīt “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Amsparity lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Svarīgi, lai Jūs un Jūsu ārsts pieraksta Jūsu zāļu tirdzniecības nosaukumu un sērija numuru.

Alerģiskas reakcijas

- Ja Jums rodas alerģiskas reakcijas ar tādiem simptomiem kā, piemēram, spiedoša sajūta krūškurvī, apgrūtināta elpošana, reibonis, pietūkums vai izsitumi, vairs neinjicējiet Amsparity un nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu, jo retos gadījumos šīs reakcijas var būt dzīvībai bīstamas.

Infekcijas

- Ja Jums ir infekcija, arī ilgstoša vai lokāla (piemēram, apakšstilba čūla), konsultējieties ar savu ārstu pirms Amsparity lietošanas. Ja šaubāties, lūdzu, vērsieties pie sava ārsta.
- Jūs varat vieglāk iegūt infekciju, ārstējoties ar Amsparity. Šis risks var paaugstināties, ja Jums ir plaušu darbības traucējumi. Šīs infekcijas var būt smagas un ietver tuberkulozi, vīrusu, sēnīšu, parazītu vai baktēriju izraisītas infekcijas vai citas oportūnistiskas infekcijas (neparasti infekciozi organismi) un sepse (asins saindēšanās). Šīs infekcijas retos gadījumos var būt dzīvībai bīstamas. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums rodas tādi simptomi kā drudzis, brūces, nogurums vai bojāti zobi. Jūsu ārsts var ieteikt uz laiku pārtraukt Amsparity lietošanu.

Tuberkuloze

- Tā kā ir ziņots, ka pacientiem, kas ārstējās ar adalimumabu, bijuši saslimšanas gadījumi ar tuberkulozi, Jūsu ārsts pirms ārstēšanas ar Amsparity pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes pazīmju vai simptomu. Pārbaude ietvers pilnu medicīnisku novērtēšanu, kas ietver slimību vēstures ievākšanu un sijājošus izmeklējumus (piemēram, krūškurvja rentgenuzņēmumu un tuberkulīna testu). Pārbaudes veikšana un rezultāti jāieraksta Jūsu pacienta atgādinājuma kartītē.
- Ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums kādreiz ir bijusi tuberkuloze vai ja esat bijis ciešā saskarsmē ar kādu, kuram ir bijusi tuberkuloze.
- Ārstēšanas laikā var rasties tuberkuloze, pat ja Jūs esat saņēmis profilaktisku prettuberkulozes terapiju.

- Ja tuberkulozes simptomi (piemēram, klepus, kas nepāriet, ķermeņa masas samazināšanās, enerģijas trūkums, viegls drudzis) vai jebkura cita infekcija rodas ārstēšanas laikā vai pēc tās, nekavējoties pastāstiet par to ārstam.

Ceļojuma/atkārtota infekcija

- Pastāstiet ārstam, ja esat dzīvojis vai ceļojis reģionos ar endēmiskām (apvidū esošām) sēnīšinfekcijām, kā histoplazmoze, kokcidioidomikoze vai blastomikoze.
- Informējiet ārstu, ja Jums ir periodiskas infekcijas vai citi stāvokļi, kas palielina infekcijas risku.
- Jums jāpievērš īpaša uzmanība infekcijas pazīmēm, kamēr Jūs ārstē ar Amsparity. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums rodas kādi infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, nogurums vai zobu bojājumi.

B hepatīta vīruss

- Pastāstiet savam ārstam, ja esat B hepatīta vīrusa (HBV) nēsātājs, ja Jums ir aktīvs B hepatīts vai domājat, ka Jums ir risks inficēties ar HBV. Jūsu ārstam ir jāveic Jums HBV tests. Adalimumabs var reaktivizēt HBV infekciju šī vīrusa nēsātājiem. Dažos retos gadījumos, it īpaši, ja lietojat citas zāles, kas nomāc imūno sistēmu, HBV reaktivācija var apdraudēt dzīvību.

Par 65 gadiem vecāki cilvēki

- Ja Jūs esat vecāks par 65 gadiem, tad Amsparity lietošanas laikā Jūs varat būt vairāk uzņēmīgs pret infekcijām. Jums un Jūsu ārstam jāpievērš īpaša uzmanība infekcijas pazīmēm, kamēr Jūs ārstē ar Amsparity. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums rodas kādi infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, nogurums vai zobu bojājumi.

Ķirurģiskas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras

- Ja Jums tiek plānotas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras, informējiet ārstu, ka Jūs saņemat Amsparity. Jūsu ārsts var ieteikt uz laiku pārtraukt Amsparity lietošanu.

Demielinizējoša slimība

- Ja Jums ir vai attīstās demielinizējoša slimība (slimība, kas skar izolējošo slāni ap nerviem, piemēram, multiplā skleroze), ārsts izlems, vai Jūs varat lietot vai turpināt lietot Amsparity. Nekavējoties informējiet savu ārstu, ja Jums ir tādi simptomi kā redzes izmaiņas, roku vai kāju vājums vai kādas ķermeņa daļas nejutīgums vai tirpšana.

Vakcinācija

- Noteiktas vakcīnas satur dzīvas, bet novājinātas formas, slimību izraisošas baktērijas vai vīrusus, kas var izraisīt infekcijas, un tās nedrīkst saņemt Amsparity terapijas laikā. Konsultējieties ar ārstu pirms saņemšanas jebkuru vakcīnu. Ja iespējams, bērnus ieteicams vakcinēt ar visām vecumam atbilstošām vakcīnām pirms ārstēšanas ar Amsparity. Ja Jūs esat saņēmusi Amsparity grūtniecības laikā, Jūsu mazulim var būt paaugstināts risks iegūt infekciju aptuveni līdz pieciem mēnešiem pēc pēdējās devas, ko saņēmat grūtniecības laikā. Ir svarīgi pastāstīt Jūsu mazuļa ārstam un citiem veselības aprūpes speciālistiem par to, ka grūtniecības laikā esat lietojusi Amsparity, lai viņi varētu pieņemt lēmumu, kad Jūsu mazulim ir jāsaņem jebkāda vakcīna.

Sirds mazspēja

- Ir būtiski informēt savu ārstu par to, ka Jums ir bijuši vai ir nopietni sirdsdarbības traucējumi. Ja Jums ir viegla sirds mazspēja un Jūs tiekat ārstēti ar Amsparity, Jūsu ārstam rūpīgi jāuzrauga Jūsu sirds mazspējas gaita. Ja Jums parādās jauni vai pastiprinās jau esošie sirds mazspējas simptomi (piemēram, elpas trūkums vai pēdu tūska), nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

Drudzis, zilumi, asiņošana vai bālums

- Dažiem pacientiem organisms var nespēt veidot pietiekami daudz asins šūnu, kas cīnās pret infekcijām vai palīdz apturēt asiņošanu. Ja Jums sākas drudzis, kas nepāriet, viegli rodas zilumi vai sākas asiņošana, vai arī esat ļoti bāls, nekavējoties pasakiet to ārstam. Jūsu ārsts var izlemt pārtraukt ārstēšanu.

Vēzis

- Ļoti retos gadījumos bērniem un pieaugušiem, kas lieto adalimumabu vai citus TNF- α blokatorus, ir bijuši noteikta veida vēža gadījumi. Cilvēki ar smagāku reimatoīdā artrīta veidu, kuriem slimība ir bijusi ilgu laiku, var būt augstāks limfomas vai leikozes risks (vēzis, kas ietekmē asins šūnas vai kaulu smadzenes). Ja lietojat Amsparity, limfomas, leikozes un cita veida vēža saslimšanas risks var paaugstināties. Retos gadījumos pacientiem, kuri lietojuši adalimumabu, tika novērota retāka, smagas formas limfoma. Daži no šiem pacientiem tika ārstēti arī ar azatioprīnu vai merkaptopurīnu. Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs lietojat azatioprīnu vai merkaptopurīnu kopā ar Amsparity.
- Turklāt pacientiem, kuri lietojuši adalimumabu, novēroti nemelanomas ādas vēža gadījumi. Ja ārstēšanas laikā vai pēc tās parādās jauni bojātas ādas laukumi vai mainās esošo bojātās ādas zīmju vai laukumu izskats, pastāstiet to ārstam.
- Ar citiem TNF- α blokatoriem ārstētiem pacientiem ar noteikta veida plaušu slimību, ko sauc par hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), bijuši gadījumi ar citiem vēža veidiem, kas nav limfoma. Ja Jums ir HOPS vai daudz smēķējat, Jums jāapspriež ar ārstu, vai ārstēšana ar TNF- α blokatoru Jums ir piemērota.

Autoimūna slimība

- Retos gadījumos ārstēšana ar Amsparity var izraisīt vilkēdei līdzīgu sindromu. Sazinieties ar ārstu, ja rodas šādi simptomi: ilgstoši, neizskaidrojamas izcelsmes izsitumi, drudzis, locītavu sāpes vai nogurums.

Citas zāles un Amsparity

Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Amsparity var lietot vienlaicīgi ar metotreksātu vai noteiktiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (piemēram, sulfasalazīns, hidroksihlorohīns, leflunomīds un injicējamie zelta preparāti), kortikosteroīdiem vai pretsāpju līdzekļiem, ieskaitot nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NPL).

Amsparity nedrīkst lietot kopā ar zālēm, kas satur aktīvo vielu anakinru vai abataceptu, jo paaugstinās smagas infekcijas risks. Vienlaicīga adalimumaba lietošana ar citiem TNF antagonīstiem un anakinru vai abataceptu nav ieteicama, jo iespējams paaugstināts infekciju risks, tai skaitā smagu infekciju attīstības un citas iespējamās farmakoloģiskās mijiedarbības risks. Ja Jums ir jautājumi, vaicāji savam ārstam.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Jums ieteicams apsvērt piemērota pretapaugļošanās līdzekļa lietošanu, lai novērstu grūtniecību, un tā lietošana būtu jāturpina vismaz 5 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar Amsparity.

Ja Jums ir iestājusies grūtniecība, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu par šo zāļu lietošanu.

Amsparity grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja tas ir nepieciešams.

Saskaņā ar grūtniecības pētījumu, iedzimtu defektu risks gadījumos, kad mātes grūtniecības laikā bija saņēmušas adalimumabu, nepārsniedza risku, kāds bija tad, ja mātes ar to pašu slimību adalimumabu nesaņēma.

Amsparity drīkst lietot, barojot bērnu ar krūti.

Ja Jūs saņemat Amsparity grūtniecības laikā, Jūsu mazulim var būt paaugstināts risks iegūt infekciju. Pirms mazulis saņem jebkādu vakcīnu, ir svarīgi pastāstīt Jūsu bērna ārstam un citiem veselības aprūpes speciālistiem par to, ka grūtniecības laikā Jūs lietojāt Amsparity. Plašāku informāciju par vakcīnām skatiet punktā “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Amsparity var būt neliela ietekme uz Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli, braukt ar velosipēdu vai apkalpot mehānismus. Pēc Amsparity lietošanas iespējama istabas rotēšanas sajūta (vertigo) un redzes traucējumi.

Amsparity satur polisorbātu 80

Šīs zāles satur 0,16 mg polisorbāta 80 katrā 0,8 ml vienas devas pildspalvveida pilnšļircē, kas atbilst 0,2 mg/ml polisorbāta 80. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir kādas zināmas alerģijas.

Amsparity satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 0,8 ml devā – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Amsparity

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam. Ja Jums nepieciešama cita deva, ārsts Jums var parakstīt cita stipruma Amsparity.

Amsparity injicē zem ādas (subkutāni).

Pieaugušie ar reimatoīdo artrītu, psoriātisko artrītu, ankilozējošo spondilītu vai aksiālu spondiloartrītu bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma

Parastā deva pieaugušajiem ar reimatoīdo artrītu, ankilozējošu spondilītu, aksiālu spondiloartrītu bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma un psoriātisko artrītu ir viena 40 mg adalimumaba deva katru otro nedēļu.

Reimatoīdā artrīta gadījumā Amsparity lietošanas laikā jāturpina metotreksāta lietošana. Ja Jūsu ārsts noteicis, ka metotreksāts Jums nav piemērots, Amsparity var lietot vienu pašu.

Ja Jums ir reimatoīdais artrīts un Jūs nesaņemat metotreksātu vienlaicīgi ar Amsparity terapiju, Jūsu ārsts var izlemt dot 40 mg adalimumaba katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Bērni, pusaudži un pieaugušie ar poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu

Bērni un pusaudži no 2 gadu vecuma ar ķermeņa masu no 10 kg līdz mazāk par 30 kg

Amsparity ieteicamā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.

Bērni, pusaudži un pieauguši no 2 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 30 kg

Amsparity ieteicamā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.

Bērni, pusaudži un pieaugušie, kuriem ir ar entezītu saistīts artrīts

Bērni un pusaudži no 6 gadu vecuma ar ķermeņa masu no 15 kg līdz mazāk par 30 kg

Amsparity ieteicamā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.

Bērni, pusaudži un pieauguši no 6 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 30 kg

Amsparity ieteicamā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.

Pieaugušie ar psoriāzi

Parastā deva pieaugušajiem ar psoriāzi ir sākumā 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas ievadīšanas. Jums jāturpina injicēt Amsparity tik ilgi, cik norādījis Jūsu ārsts. Ja deva nedarbojas pietiekami labi, ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Bērni un pusaudži ar perēkļaino psoriāzi

Bērni un pusaudži vecumā no 4 līdz 17 gadiem ar ķermeņa masu no 15 kg līdz mazāk par 30 kg

Amsparity ieteicamā deva ir 20 mg sākotnējā deva, un pēc vienas nedēļas vēl 20 mg. Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.

Bērni un pusaudži vecumā no 4 līdz 17 gadiem ar ķermeņa masu vismaz 30 kg

Amsparity ieteicamā deva ir 40 mg sākotnējā deva, un pēc vienas nedēļas vēl 40 mg. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.

Hidradenitis suppurativa pieaugušajiem

Parastā devu shēma pieaugušajiem ar *hidradenitis suppurativa* ir 160 mg (ievadīta kā četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai divas 40 mg injekcijas dienā divas dienas pēc kārtas) sākotnējā deva, pēc tam 80 mg (ievadīta kā divu 40 mg injekciju veidā vienā dienā) pēc divām nedēļām. Divas nedēļas vēlāk turpināt ar 40 mg devu katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu, kā norādījis Jūsu ārsts. Ieteicams skartās vietas katru dienu apstrādāt ar antiseptisku līdzekli.

Pusaudži ar hidradenitis suppurativa vecumā no 12 līdz 17 gadiem ar ķermeņa masu vismaz 30 kg

Ieteicamā Amsparity deva ir 80 mg sākotnējā deva (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc tam 40 mg reizi divās nedēļās, sākot ar nākamo nedēļu. Ja šī deva nestrādā pietiekami labi, ārsts devu var palielināt līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Ieteicams skartās vietas katru dienu apstrādāt ar antiseptisku līdzekli.

Krona slimība pieaugušajiem

Parastā dozēšanas shēma Krona slimības gadījumā ir 80 mg sākotnējā deva (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) un pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot pēc divām nedēļām. Ja nepieciešama ātrāka iedarbība, ārsts var parakstīt 160 mg sākotnējo devu (četrus 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai divus 40 mg injekciju veidā dienā divas dienas pēc kārtas) un pēc tam 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) pēc divām nedēļām, un pēc tam 40 mg katru otro nedēļu. Ja šī deva nestrādā pietiekami labi, ārsts devu var palielināt līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Bērni un pusaudži ar Krona slimību

Bērni un pusaudži no 6 līdz 17 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg

Parastā devu shēma ir 40 mg liela sākotnējā deva, pēc divām nedēļām 20 mg. Ja nepieciešama ātrāka iedarbība, ārsts var parakstīt 80 mg sākotnējo devu (divus 40 mg injekciju veidā vienā dienā) un pēc tam 40 mg pēc divām nedēļām.

Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu. Ja šī deva nestrādā pietiekami labi, Jūsu ārsts var palielināt devas ievadīšanas biežumu līdz 20 mg katru nedēļu.

Bērni un pusaudži vecumā no 6 līdz 17 gadiem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg

Parastā devu lietošanas shēma ir 80 mg liela sākotnējā deva (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) un pēc divām nedēļām 40 mg. Ja nepieciešama ātrāka iedarbība, ārsts var parakstīt 160 mg sākotnējo devu (četrus 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai divus 40 mg injekciju veidā dienā divas dienas pēc kārtas) un pēc tam 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) pēc divām nedēļām.

Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu. Ja šī deva nestrādā pietiekami labi, ārsts devu var palielināt līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Pieaugušie ar čūlaino kolītu

Parastā Amsparity deva pieaugušajiem ar čūlaino kolītu ir 160 mg sākotnējā deva (četrus 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai divus 40 mg injekciju veidā dienā divas dienas pēc kārtas), tad 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) pēc divām nedēļām un pēc tam 40 mg katru otro nedēļu. Ja šī deva nestrādā pietiekami labi, ārsts devu var palielināt līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Bērni un pusaudži ar čūlaino kolītu

Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg

Parastā Amsparity deva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) vispirms un 40 mg (viena 40 mg injekcija) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.

Pacientiem, kas, lietojot 40 mg devu katru otro nedēļu, sasniedz 18 gadu vecumu, jāturpina saņemt nozīmēto devu.

Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 40 kg

Parastā Amsparity deva ir 160 mg (četrus 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai pa divām 40 mg injekcijām dienā divas dienas pēc kārtas) vispirms un 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 80 mg katru otro nedēļu.

Pacientiem, kas, lietojot 80 mg devu katru otro nedēļu, sasniedz 18 gadu vecumu, jāturpina saņemt nozīmēto devu.

Pieaugušie ar neinfekciozu uveītu

Pieaugušajiem ar neinfekciozu uveītu parastā sākuma deva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot vienu nedēļu pēc sākuma devas. Jums jāturpina injicēt Amsparity tik ilgi, cik norādījis Jūsu ārsts.

Neinfekciozā uveīta gadījumā Amsparity lietošanas laikā var turpināt lietot kortikosteroīdus vai citas zāles, kas ietekmē imūno sistēmu. Amsparity var lietot arī vienu pašu.

Bērni un pusaudži ar hronisku neinfekciozu uveītu no 2 gadu vecuma

Bērni un pusaudži no 2 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 30 kg

Amsparity parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu kopā ar metotreksātu.

Jūsu ārsts var nozīmēt arī 40 mg sākotnējo devu, kas var tikt lietota vienu nedēļu pirms sākat lietot parasto devu.

Bērni un pusaudži no 2 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir vismaz 30 kg.

Amsparity parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu kopā ar metotreksātu.

Jūsu ārsts var nozīmēt arī 80 mg sākotnējo devu, kas var tikt lietota vienu nedēļu pirms sākat lietot parasto devu.

Lietošanas metode un ievadišanas veids

Amsparity ievada injekcijas veidā zem ādas (subkutānas injekcijas veidā).

Detalizēti norādījumi par to, kā injicēt Amsparity (norādījumi par lietošanu), ir doti šīs instrukcijas beigās.

Ja esat lietojis Amsparity vairāk nekā noteikts

Ja esat nejauši injicējis Amsparity biežāk nekā vajadzīgs, sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu un izskaidrojiet, ka esat lietojis vairāk zāles nekā paredzēts. Vienmēr paņemiet līdzīgu zāļu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis lietot Amsparity

Ja esat aizmirsis veikt sev injekciju, injicējiet nākamo Amsparity devu uzreiz, kad atceraties. Tad lietojiet nākamo devu pēc sākumā noteiktā grafika, ja Jūs nebūtu aizmirsis injicēt devu.

Ja pārtraucat lietot Amsparity

Lēmums par Amsparity lietošanas pārtraukšanu ir jāapspiež ar ārstu. Pēc terapijas pārtraukšanas, simptomi var atkal atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lielākā daļa blakusparādību ir vieglas vai vidēji smagas. Taču dažas var būt tik nopietnas, ka nepieciešama ārstēšana. Blakusparādības var parādīties laikā līdz 4 mēnešiem pēc pēdējās Amsparity injekcijas.

Ja pamanāt kādas no tālāk minētajām pazīmēm, **nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību**:

- izteikti izsitumi, nātrene vai citas alerģiskas reakcijas pazīmes;
- pietūkusi seja, rokas, kājas;
- apgrūtināta elpošana, rīšana;
- aizdusa slodzes laikā vai atguļoties, vai kāju pietūkums.

Pēc iespējas drīzāk informējiet savu ārstu, ja Jums ir kaut kas no tālāk minētā:

- infekcijas pazīmes un simptomi, kā drudzis, slikta dūša, brūces, zobu problēmas, dedzinoša sajūta urinējot, vājuma vai noguruma sajūta vai klepus;
- simptomi, kas liecina par nervu traucējumiem, piemēram, durstīšana, nejutīgums, redzes dubultošanās vai vājums rokās vai kājās;
- ādas vēža pazīmes, piemēram, pietūkums vai atklāta brūce, kas nesadzīst;
- pazīmes un simptomi, kas liecina par asins sastāva pārmaiņām – piemēram, nepārejošs drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums.

Iepriekš minētās pazīmes un simptomi var norādīt uz zemāk minētām blakusparādībām, kas novērotas adalimumaba lietošanas gadījumā:

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- reakcijas injekcijas vietā (tai skaitā sāpes, pietūkums, apsārtums vai nieze);
- elpceļu infekcijas (tai skaitā saaukstēšanās, iesnas, deguna blakusdobumu infekcija, pneimonija);
- galvassāpes;
- sāpes vēderā;
- slikta dūša un vemšana;
- izsitumi;
- sāpes muskuļos vai locītavās.

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- nopietnas infekcijas (tai skaitā asins saindēšanās un gripa);
- zarnu infekcijas (tai skaitā gastroenterīts);
- ādas infekcijas (tai skaitā celulīts un jostas roze);
- ausu infekcija;
- mutes dobuma infekcijas (tai skaitā zobu infekcijas un aukstumpumpas);
- dzimumceļu infekcijas;
- urīnceļu infekcijas;
- sēnīšinfekcijas;
- locītavu infekcijas;
- labdabīgi audzēji;
- ādas vēzis;
- alerģiskas reakcijas (tai skaitā sezonāla alerģija);
- dehidratācija;
- garastāvokļa izmaiņas (tai skaitā depresija);
- trauksme;
- grūtības aizmigt;
- jušanas traucējumi, piemēram, tirpšanas, durstīšanas sajūta un nejutība;
- migrēna;
- nervu saknīšu nospiedumu simptomi (tai skaitā sāpes muguras un kājās);
- redzes traucējumi;
- acu iekaisums;

- plakstiņu iekaisums un acu pietūkums;
- reibonis (sajūta par istabas griešanos);
- sajūta, ka sirds darbojas ļoti ātri;
- paaugstināts asinsspiediens;
- pietvīkums;
- hematoma (blīvs pietūkums ar asins recekli);
- klepus;
- astma;
- elpas trūkums;
- kuņģa un zarnu trakta asiņošana;
- dispepsija (gremošanas traucējumi, meteorisms, dedzināšana aiz krūšu kaula);
- skābes atviļņa slimība;
- saussais sindroms (tai skaitā sausas acis un sausa mute);
- nieze;
- niezoši izsitumi;
- asinsizplūdumi;
- ādas iekaisums (piemēram, ekzēma);
- nagu lūšana roku un kāju pirkstiem;
- pastiprināta svīšana;
- matu izkrišana;
- psoriāzes rašanās vai pastiprināšanās;
- muskuļu spazmas;
- asinis urīnā;
- nieru darbības traucējumi;
- sāpes krūtīs;
- tūska (šķidruma uzkrāšanās ķermenī, kas izraisa skarto audu pietūkumu);
- drudzis;
- trombocītu skaita mazināšanās asinīs ar palielinātu asiņošanas vai asinsizplūdumu risku;
- dzīšanas traucējumi.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- oportūnistiskas infekcijas (tai skaitā tuberkuloze un citas infekcijas), kas rodas, kad ir samazināta organisma pretošanās spēja pret slimībām;
- neiroloģiskas infekcijas (tai skaitā vīrusu meningīts);
- acu infekcijas;
- bakteriālas infekcijas;
- divertikulīts (resno zarnu iekaisums un infekcija);
- vēzis, tai skaitā vēzis, kas skar limfātisko sistēmu (limfoma), un melanoma (ādas vēža veids);
- imūnās sistēmas traucējumi, kas var skart plaušas, ādu un limfmezglus (biežāk izpaužas kā slimība, ko sauc par sarkoidozi);
- vaskulīts (iekaisums asinsvados);
- trīce (drebēšana);
- neiropātija (nervu bojājums);
- insults;
- redzes dubultošanās;
- dzirdes zudums, dzīkstēšana;
- neregulāra sirds darbība, piemēram, sirds pārsitieni;
- sirds darbības traucējumi, kuru rezultātā var rasties elpas trūkums vai potīšu pietūkums;
- sirdslēkme;
- maisiņš lielas artērijas sienā, vēnas iekaisums un trombs, asinsvada aizsprostošanās;
- plaušu slimības, kas izraisa elpas trūkumu (tai skaitā iekaisums);
- plaušu embolija (aizsprostojums plaušu artērijā);
- izsvīdums pleiras telpā (pārmērīga šķidruma uzkrāšanās pleiras dobumā);

- aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas rada smagas sāpes vēderā un mugurā;
- rīšanas traucējumi;
- sejas tūska (sejas pietūkums);
- žultspūšļa iekaisums, žultsakmeņi;
- taukainā hepatoze (tauku uzkrāšanās aknu šūnās);
- nakts svīšana;
- rēta;
- patoloģiska muskuļu noārdīšanās;
- sistēmiska sarkanā vilkēde (imūnās sistēmas traucējumi, kas ietver ādas, sirds, plaušu, locītavu un citu orgānu sistēmu iekaisumu);
- miega traucējumi;
- impotence;
- iekaisumi.

Reti (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- leikoze (vēzis, kas skar asinis un kaulu smadzenes);
- smaga alerģiska reakcija ar šoku;
- multiplā skleroze;
- nervu traucējumi (piemēram, aci savienojošā redzes nerva iekaisums un Gijēna-Barē sindroms, kas ir slimība, kura izraisa muskuļu vājumu, neparastas sajūtas, tirpšanu rokās un ķermeņa augšdaļā);
- sirdsdarbības apstāšanās;
- plaušu fibroze (rētošanās plaušās);
- zarnu performācija (caurumi zarnu sienā);
- hepatīts (aknu iekaisums);
- B hepatīta infekcijas reaktivācija;
- autoimūnais hepatīts (aknu iekaisums, ko izraisījusi paša organisma imūnā sistēma);
- ādas vaskulīts (ādas asinsvadu iekaisums);
- Stīvensa-Džonsona sindroms (dzīvību apdraudoša reakcija ar gripai līdzīgiem simptomiem un izsitumiem, kas saistīti ar čūlu veidošanos);
- sejas tūska (sejas pietūkums), kas saistīta ar alerģiskām reakcijām;
- *erythema multiforme* (iekaisusi ādas izsitumi);
- vilkēdei līdzīgs sindroms;
- angioedēma (lokāls ādas pietūkums);
- lihenoida ādas reakcija (niezoši sarkanbrūni ādas izsitumi).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- hepatospleniska T šūnu limfoma (reti sastopams asins vēzis, bieži ar letālu iznākumu);
- Merkela šūnu karcinoma (ādas vēža paveids);
- Kapoši sarkoma – rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpursarkani bojājumi uz ādas;
- aknu mazspēja;
- stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu, pasliktināšanās (kad izsitumiem uz ādas pievienojas muskuļu vājums);
- ķermeņa masas pieaugums (vairumam pacientu ķermeņa masas pieaugums bija neliels).

Dažām adalimumaba lietotājiem novērotajām blakusparādībām nav simptomu, un tās var atklāt, tikai veicot asins analīzes. Šādas blakusparādības:

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- mazs leukocītu skaits asinīs;
- mazs eritrocītu skaits asinīs;

- paaugstināts lipīdu līmenis asinīs;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- liels leikocītu skaits asinīs;
- mazs trombocītu skaits asinīs;
- paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs;
- patoloģisks nātrija līmenis asinīs;
- zems kalcija līmenis asinīs;
- zems fosfāta līmenis asinīs;
- augsts cukura līmenis asinīs;
- augsts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs;
- autoantivielas asinīs;
- zems kālija līmenis asinīs.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- paaugstināts bilirubīna līmenis (asinsanalīzes par aknām).

Reti (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- mazs leikocītu, eritrocītu un trombocītu skaits asinīs.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Amsparity

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes/kastītes pēc “EXP”.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirces ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Alternatīva uzglabāšana

Kad nepieciešams (piemēram, kad Jūs ceļojat), atsevišķu Amsparity pildspalvveida pilnšļirci var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30°C) ne ilgāk kā 30 dienas – sargājot no gaismas. Kad vien pildspalvveida pilnšļirce izņemta no ledusskapja uzglabāšanai istabas temperatūrā, pildspalvveida pilnšļirce **jāizlieto 30 dienu laikā vai jāiznīcina**, pat gadījumā, ja tā atlikta atpakaļ ledusskapī.

Jums ir jāpieraksta datums, kad pildspalvveida pilnšļirce ir pirmo reizi izņemta no ledusskapja, un datums, pēc kura tā ir jāiznīcina.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt ārstam vai farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Amsparity satur

Aktīvā viela ir adalimumabs (*adalimumabum*).

Citas sastāvdaļas ir L-histidīns, L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts, saharoze, dinātrijs edetāta dihidrāts, L-metionīns, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktā “Amsparity satur polisorbātu 80” un “Amsparity satur nātriju”).

Amsparity pildspalvveida pilnšļirces ārējais izskats un iepakojums

Amsparity 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē ir sterila 0.8 ml šķīdums, kas satur 40 mg adalimumaba.

Amsparity pildspalvveida pilnšļirce satur dzidru, bezkrāsainu vai ļoti gaiši brūnu adalimumaba šķīdumu.

Katrā iepakojumā ir 1, 2, 4 vai 6 pildspalvveida pilnšļirces, kas paredzētas lietošanai pacientiem, kopā ar attiecīgi 2 (1 rezerves), 2, 4 vai 6 spirta salvetēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Amsparity var būt pieejams flakonos, pilnšļircēs un/vai pildspalvveida pilnšļircēs.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
Zaventem 1930
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland

Pfizer PHARMA GmbH
Tel: +49 (0) 30 550055-51000

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta:

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU
Amsparity (adalimumabs) vienas devas pildspalvveida pilnšļirce
40 mg
subkutānai injekcijai

Saglabājiet šo instrukciju! Šie norādījumi ir par to, kā soli pa solim sagatavot un veikt injekciju. Uzglabāt Amsparity pildspalvveida pilnšļirci ledusskapī no 2°C līdz 8°C temperatūrā.

Līdz lietošanas brīdim uzglabāt Amsparity pildspalvveida pilnšļirci oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no tiešas saules gaismas.

Ja nepieciešams, piemēram, Jūsu ceļojuma laikā, Amsparity pildspalvveida pilnšļirci var uzglabāt istabas temperatūrā līdz 30°C, līdz 30 dienām.

Uzglabāt Amsparity, injekcijas piederumus un visas citas zāles bērniem nepieejamā vietā.

Amsparity injekcijām tiek piegādāts vienreizlietojamā pildspalvveida pilnšļircē, kas satur zāles vienai devai.

Nemēģiniet injicēt sev Amsparity, kamēr neesat izlasījis(-usi) un sapratis(-usi) šos norādījumus par lietošanu. Ja Jūsu ārsts, medmāsa vai farmaceits izlemj, ka Jūs vai Jūsu aprūpētājs varētu veikt Amsparity injekcijas Jums mājās, Jums ir jāsaņem apmācība, kā pareizi sagatavot un injicēt Amsparity.

Tāpat ir svarīgi konsultēties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu, lai pārliecinātos, ka saprotat Amsparity dozēšanas norādījumus. Lai vieglāk atcerētos Amsparity injicēšanas laikus, varat priekšlaicīgi aizpildīt kalendāru. Ja Jums vai Jūsu aprūpētajam ir kādi jautājumi par pareizu Amsparity injicēšanas veidu, konsultējieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu.

Pēc atbilstošas apmācības Jūs pats(-i) vai Jūsu aprūpētājs varēs veikt Amsparity injicēšanu.

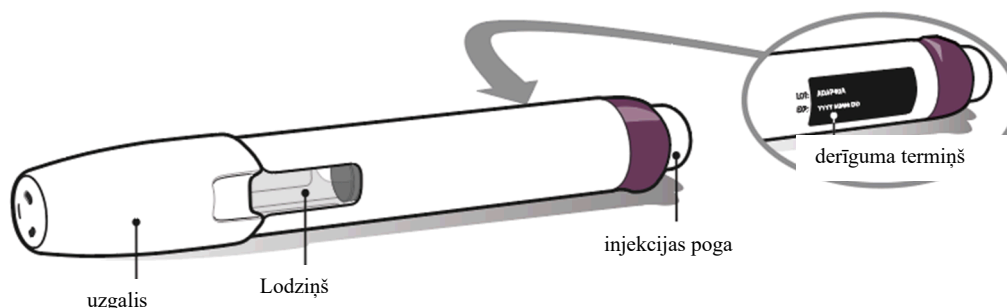
1. Vajadzīgie materiāli

- Katras Amsparity injekcijas veikšanai Jums būs vajadzīgi tālāk norādītie materiāli. Atrodiet tīru, līdzenu virsmu, kur novietot materiālus.
 - 1 Amsparity pildspalvveida pilnšļirce, kas ievietota kartona kastītē;
 - 1 spirta salvete, kas ievietota kartona kastītē;
 - 1 vates vai marles tampons (nav iekļauts komplektā Amsparity kartona kastītē);
 - piemērots trauks asiem priekšmetiem (nav iekļauts komplektā Amsparity kartona kastītē).
- Svarīgi.** Ja Jums ir kādi jautājumi par Amsparity pildspalvveida pilnšļirci vai zālēm, konsultējieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu.

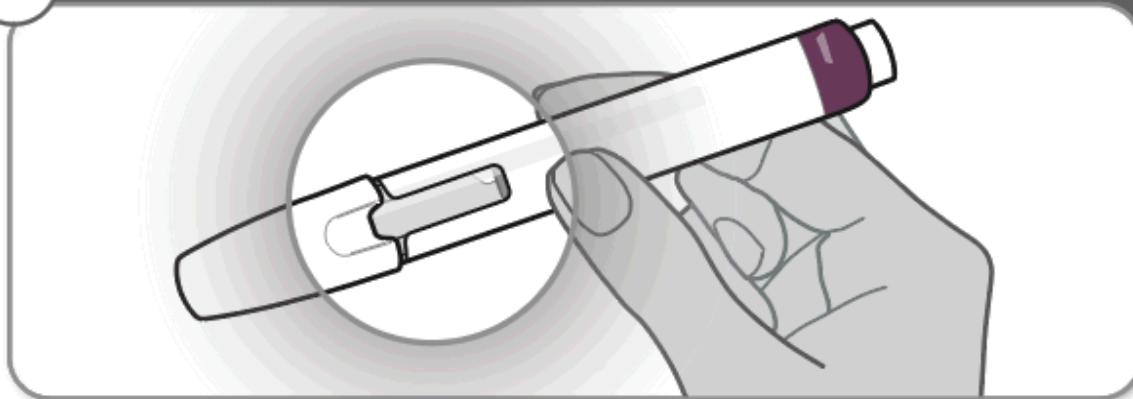
2. Sagatavošanās

- Izņemiet Amsparity kartona kastīti no ledusskapja.
- Izņemiet 1 Amsparity pildspalvveida pilnšļirci un spirta salveti. Neturiet pildspalvveida pilnšļirci tiešā saules gaismā. Ielieciet sākotnējo iepakojumu ar neizlietotajām pildspalvveida pilnšļircēm atpakaļ ledusskapī.
- **Nelietojiet** pildspalvveida pilnšļirci, ja:
 - pildspalvveida pilnšļirce vai kartona kastīte, kurā tā bija ielikta, ir nokritusi zemē, pat ja tā izskatās ne bojāta;
 - tā ir bijusi sasalusi vai atkausēta;
 - tā izskatās bojāta;
 - blīves uz jaunas kartona kastītes ir bojātas;
 - tā ir bijusi izņemta no ledusskapja ilgāk par 30 dienām;
 - ir beidzies derīguma termiņš.
- Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas, atbrīvojieties no pildspalvveida pilnšļirces tāpat kā no izlietotas pildspalvveida pilnšļirces. Lai veiktu sev injekciju, Jums būs nepieciešama jauna pildspalvveida pilnšļirce.
- Pildspalvveida pilnšļirci var lietot uzreiz pēc izņemšanas no ledusskapja.

- Ļaujot pildspalvveida pilnšļirci sasilt līdz istabas temperatūrai, varētu samazināt dedzināšanas sajūtu vai diskomfortu. Pirms injekcijas veikšanas ieteicams paturēt pildspalvveida pilnšļirci istabas temperatūrā 15 līdz 30 minūtes, pasargājot to no tiešas saules gaismas.
- Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni un pilnībā nosusiniet.
- Uzgali **noņemiet tikai tad**, kad esat gatavs veikt injekciju.



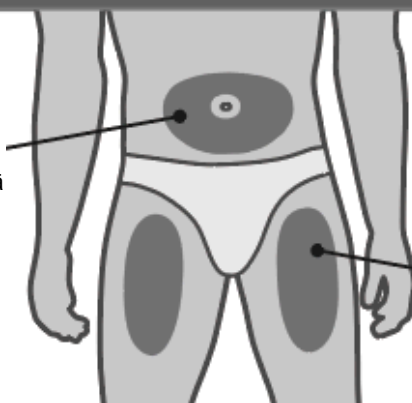
3 Pārbaudiet zāles



- Uzmanīgi apskatiet zāles lodziņā.
 - Viegli sasveriet pildspalvveida pilnšļirci uz priekšu un atpakaļ, lai pārbaudītu zāles.
 - **Nekratiet** pildspalvveida pilnšļirci. Kratīšana var sabojāt Jūsu zāles.
 - Pārliecinieties, ka zāles pildspalvveida pilnšļircē ir dzidras un bezkrāsainas vai ļoti gaiši brūnas un tajās nav nekādu zvīņu vai daļiņu. Ir pieļaujami, ja lodziņā ir redzams viens vai vairāki gaisa burbulīši. **Nemēģiniet** atbrīvoties no gaisa burbulīšiem.
- Ja Jums ir kādi jautājumi par zālēm, lūdzu, konsultējieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu.

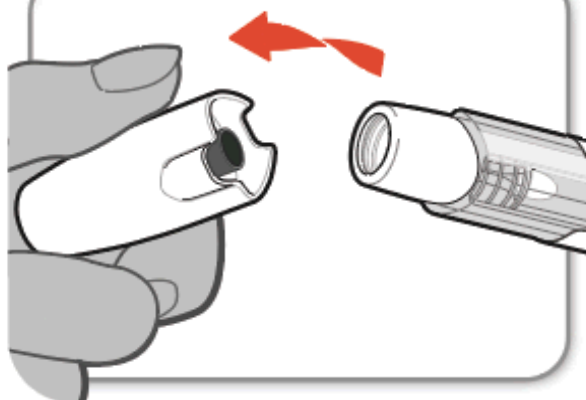
4**Izvēlieties un sagatavojiet injekcijas vietu****Vēders**

Izvēlieties vietu ne tuvāk kā 5 cm attālumā no nabas.

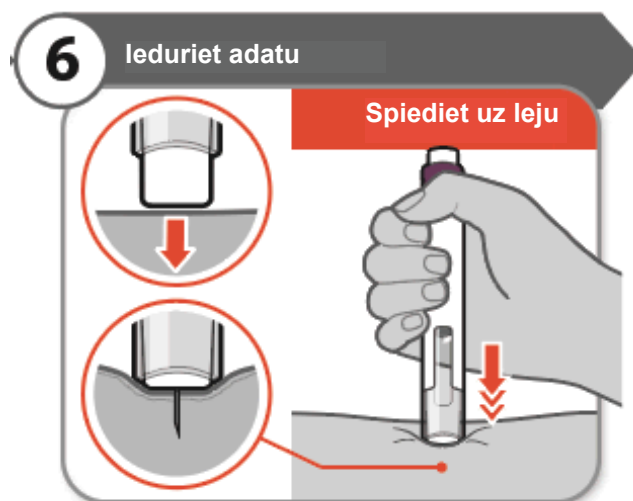
**Augšstilbi:**

Augšstilbu augšdaļu priekšpuse

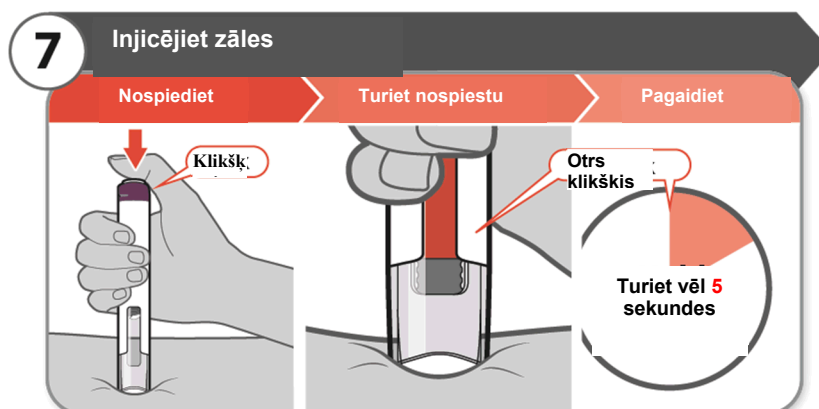
- Katru reizi izvēlieties citu injekcijas vietu.
- **Neinjicējiet** kaulu zonās vai vietās, kur āda ir ar zilumiem, apsārtumu, sāpīga vai cieta. Izvairieties injicēt vietās ar rētām vai strijām.
 - Ja Jums ir psoriāze, neinjicējiet tieši pietūkuma, sabiezējuma, apsārtuma vai zvīņainās vietās vai bojājumos uz ādas.
- **Neinjicējiet** caur apģērbu.
- Noslaukiet injekcijas vietu ar spirta salveti.
- Pagaidiet, līdz injekcijas vieta nožūst.

5**Noņemiet uzgali**

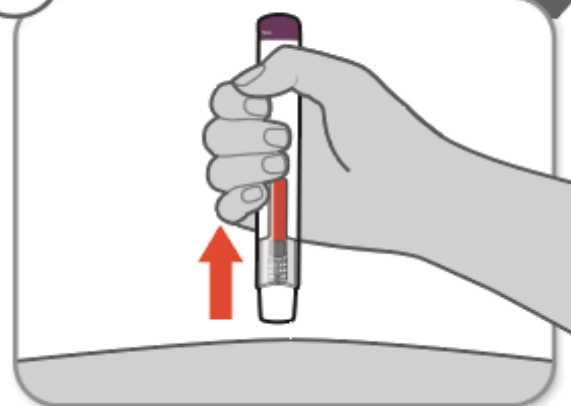
- Pagroziet un noņemiet uzgali.
 - Izmetiet uzgali aso priekšmetu traukā. Tas vairs nebūs vajadzīgs.
 - Tas ir normāli, ja ieraugāt dažus zāļu šķidruma pilienu adatas galā, kad noņemat uzgali. **Uzmanību!** Rīkojieties ar pildspalvveida pilnšļirci uzmanīgi, lai nejauši nesavainotos no ieduršanas ar adatu.
- Piezīme.** Pēc uzgaļa noņemšanas adatas aizsargs paliek uzgalī.



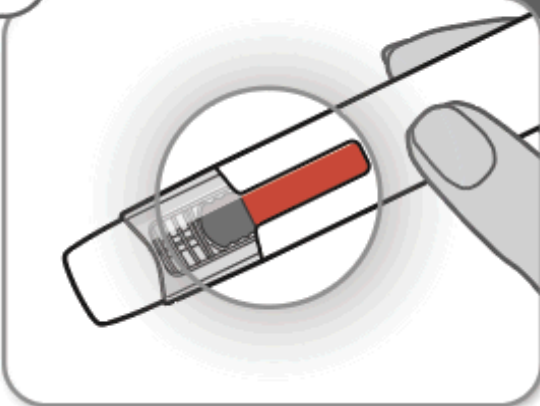
- **Piespiediet** pildspalvveida pilnšļirci pie ādas 90 grādu leņķī, kā parādīts.
Piezīme. Piespiežot pildspalvveida pilnšļirci pie ādas, adata ieduras ādā. Pietiekami stingri piespiežot pildspalvveida pilnšļirci, atbloķēsies injicēšanas poga.
- **Turiet pildspalvveida pilnšļirci piespiestu pie ādas līdz 8. solim.**
Piezīme. Neievietojiet adatu atkārtoti savā ādā, ja Jūs maināt savas domas par injicēšanas vietu. Jums būs nepieciešama jauna pildspalvveida pilnšļirce, ja adata jau ir ievietota ādā.



- **Nospiediet** injekcijas pogu līdz galam un izdzirdēsiet klikšķi. Kad injekcija ir sākusies, Jūs varat noņemt pirkstu no injekcijas pogas.
- **Turiet nospiestu** pildspalvveida pilnšļirci pie ādas, kamēr oranžā josla pārvietojas gar lodziņu. Devas ievadīšana parasti ilgst 3 līdz 10 sekundes.
- Pēc otrā klikšķa **pagaidiet** vēl vismaz 5 sekundes, lai zāles uzsūktos.
Piezīme. Ja nevarat nospiegt injekcijas pogu, tas ir tāpēc, ka Jūs nepiespiežat pildspalvveida pilnšļirci pietiekami stingri. Noņemiet pirkstu no injekcijas pogas un piespiediet pildspalvveida pilnšļirci stingrāk pie ādas. Pēc tam mēģiniet vēlreiz nospiegt pogu. Ja tas neizdodas, ādas pastiepšana vai sakniebšana var padarīt injekcijas vietu stingrāku, padarot injekcijas pogas nospiešanu vieglāku.

8**Noņemiet pildspalvveida pilnšļirci**

- **Noņemiet pildspalvveida pilnšļirci tikai pēc tam, kad būsiet pagaidījis vismaz 5 sekundes pēc otrā klikšķa.**
- Noņemiet pildspalvveida pilnšļirci no ādas.
Piezīme. Pēc pildspalvveida pilnšļirces noņemšanas no ādas, adata automātiski tiks aizklāta.
- Ja pēc injekcijas uz ādas redzat vairāk nekā nelielu zāļu pilienu, nākamreiz, kad injicējat, pagaidiet nedaudz ilgāk, pirms noņemat pildspalvveida pilnšļirci no ādas.

9**Pārbaudiet lodziņu**

- Lodziņā ir jābūt redzamai oranžai joslai.
- Ja lodziņš nav kļuvis oranžs vai izskatās, ka zāles joprojām tiek injicētas, Jūs varētu nebūt saņēmis pilnu devu. Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu.
- **Neinjicējiet vēl vienu devu.**

10

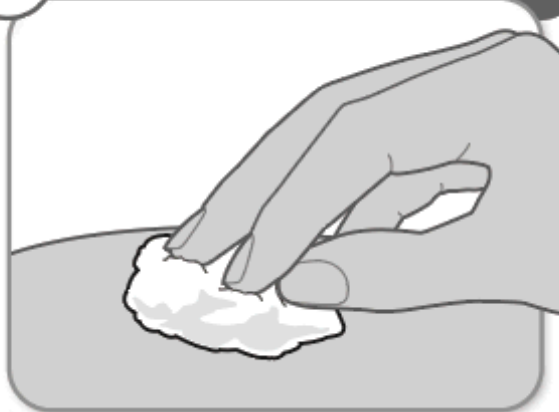
Izmetiet izlietoto pildspalvveida pilnšļirci



- Nekavējoties izmetiet pildspalvveida pilnšļirci, kā norādījis ārsts, medmāsa vai farmaceits, un saskaņā ar vietējiem veselības un drošības noteikumiem.

11

Darbības pēc injekcijas



- Rūpīgi apskatiet injekcijas vietu. Ja ir redzamas asinis, ar tīru vates vai marles tamponu viegli piespiediet uz injekcijas vietas dažas sekundes.
- **Neberzējiet** injekcijas vietu.
Piezīme. Uzglabāt visas neizmantotās pildspalvveida pilnšļirces ledusskapī sākotnējā iepakojumā.

Skatīt otrā pusē:

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam