

Zāles vairs nav reģistrētas

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cyltezo 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
Cyltezo 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Cyltezo 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Katra 0,8 ml vienas devas pilnšļircē satur 40 mg adalimumaba (*Adalimumabum*).

Cyltezo 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

Katra 0,8 ml vienas devas pildspalvveida pilnšļircē satur 40 mg adalimumaba (*Adalimumabum*).

Adalimumabs ir cilvēka rekombinēta monoklonāla antiViela, kas iegūta no Ķīnas kāmju olnīcu šūnām.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Dzidrs līdz viegli opalescējošs šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts

Cyltezo kombinācijā ar metotreksātu ir paredzēts

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

Cyltezo var lietot monoterapijā gadījumā, ja ir metotreksāta nepanesamība vai kad turpināt ārstēšanu ar metotreksātu nav vēlams.

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

Juvenīls idiopātisks artrīts

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts

Adalimumabs kombinācijā ar metotreksātu ir paredzēts 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). Adalimumabu 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

Adalimumabs ir paredzēts 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)

Cyltezo ir paredzēts smaga, aktīva ankilozējošā spondilīta ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz standartterapiju.

Aksiāls spondiloartrīts bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma

Cyltezo ir paredzēts smaga aksiālā spondiloartrīta bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma, bet ar objektīvām iekaisuma pazīmēm – ar paaugstinātu CRO līmeni un/vai MRI atradi ārstēšanai pieaugušajiem, ja šiem pacientiem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem vai pacienti tos nepanes.

Psoriātiskais artrīts

Cyltezo ir paredzēts aktīva un progresējoša psoriātiskā artrīta ārstēšanai pieaugušajiem, kad atbildes reakcija uz iepriekšēju slimību modificējošu pretreimatisma medikamentozu terapiju nav bijusi pietiekama. Pierādīts, ka adalimumabs palēnina perifēro locītavu bojājumu progresēšanu, kas pacientiem ar poliartikulāriem simetriskiem slimības apakštīpiem noteikts rentgenogrammā (skatīt 5.1. apakšpunktu), kā arī uzlabo fizisko stāvokli.

Psoriāze

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

Perēkļainā psoriāze bērniem

Cyltezo ir paredzēts 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 (HS)

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

Krona slimība

Cyltezo ir paredzēts vidēji smagas vai 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

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

Čūlainais kolīts

Cyltezo ir paredzēts vidēji smaga vai smaga aktīva čūlainā kolīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju, tostarp kortikosteroīdiem un 6-merkaptopurīnu (6-MP) vai azatioprīnu (AZA), kā arī pacientiem, kuri šādu terapiju nepanes vai kuriem tā ir medicīniski kontrindicēta.

Uveīts

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

Uveīts bērniem

Cyltezo ir indicēts acs priekšējās kameras hroniska, neinfekcioza uveīta ārstēšanai pacientiem no divu gadu vecuma, kuriem ir bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz konvencionālo terapiju vai kuri to nepanes, vai kuriem konvencionālā terapija nav piemērota.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Cyltezo jāsāk un jāveic ārstiem-speciālistiem ar pieredzi tādu slimību diagnosticēšanā un ārstēšanā, kurām ir indicēts Cyltezo. Pirms Cyltezo ordinēšanas oftalmologiem ieteicams konsultēties ar atbilstošu speciālistu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ar Cyltezo ārstētiem pacientiem jāizsniedz pacienta brīdinājuma kartīte.

Ja ārsts uzskata par piemērotu, pēc pareizas injekcijas tehnikas apguves un ar nepieciešamo medicīnisko uzraudzību, pacients pats sev var injicēt Cyltezo.

Ārstēšanas laikā ar Cyltezo jāizvēlas optimāla vienlaikus lietotās terapijas (piemēram, kortikosteroīdu un/vai imūnmodulējošo līdzekļu) deva.

Devas

Reimatoīdais artrīts

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

Ārstēšanas laikā ar Cyltezo var turpināt glikokortikoīdu, 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 daži pacientiem, kuriem pavājinās atbildes reakcija uz Cyltezo 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.

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 Cyltezo deva pacientiem ar ankilozējošo spondilītu, aksiālu spondiloartrītu bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma un psoriātisku artrītu ir 40 mg adalimumaba, ko ievada katru otro nedēļu kā vienu devu subkutānas injekcijas veidā.

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 Cyltezo 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 uz Cyltezo 40 mg katru otro nedēļu, var būt noderīga devas palielināšana līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu. Pacientiem, kuriem pēc devas palielināšanas ir nepietiekama atbildes reakcija, ir rūpīgi jāizvērtē Cyltezo terapijas turpināšanas 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu ieguvumi un riski (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ja atbilstošā atbildes reakcija ir sasniegta ar devu 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu, pēc tam devu var samazināt līdz 40 mg katru otro nedēļu.

Hidradenitis suppurativa

Ieteicamā Cyltezo dozēšanas shēma *hidradenitis suppurativa* (HS) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ir sākotnēji 160 mg 1. dienā (ievada četru 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai divu 40 mg injekciju veidā dienā divas dienas pēc kārtas), pēc tam 80 mg 2. nedēļas vēlāk 15. dienā (ievada 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 Cyltezo var turpināt antibiotiku lietošanu, ja tas ir nepieciešams. Ārstēšanas laikā ar Cyltezo ir ieteicams katru dienu pacientam veikt HS ādas bojājumu ārēju antiseptisku apstrādi.

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

Ja ārstēšana tiek pārtraukta, Cyltezo var atsākt ar 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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

Krona slimība

Ieteicamā Cyltezo sākotnējās dozēšanas shēma pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu vai 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), 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 Cyltezo lietošanu un slimības pazīmes un simptomi atjaunojas, Cyltezo 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 40 mg Cyltezo katru otro nedēļu, var būt noderīga devas palielināšana līdz 40 mg Cyltezo 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.

Čūlainais kolīts

Ieteicamā Cyltezo sākotnējās dozēšanas shēma mērena līdz izteikta čūlainā kolīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ir 160 mg 0. nedēļā (četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai divas 40 mg injekcijas 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 40 mg Cyltezo katru otro nedēļu, var būt noderīga devas palielināšana līdz 40 mg Cyltezo katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Pieejamie dati liecina, ka klīnisko atbildes reakciju parasti panāk 2-8 ārstēšanas nedēļās. Ārstēšanu ar Cyltezo nevajadzētu turpināt pacientiem, kuriem šajā laika periodā nav novērojama atbildes reakcija.

Uveīts

Ieteicamā Cyltezo 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 adalimumaba monoterapiju ir ierobežota. Terapiju ar Cyltezo 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 Cyltezo terapijas uzsākšanas.

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

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Deva nav jāpielāgo.

Nieru un/vai aknu darbības traucējumi

Šajā pacientu populācijā adalimumabs nav pētīts. Ieteikumus par devām sniegt nevar.

Pediātriskā populācija

Cyltezo ir pieejams tikai 40 mg pilnšļircē/pildspalvveida pilnšļircē. Tāpēc nav iespējams ievadīt Cyltezo pediātriskiem pacientiem, kuriem nepieciešama deva, kas mazāka par pilnu 40 mg devu. Ja nepieciešama alternatīva deva, jāizmanto citas adalimumabu saturošas zāles, kas piedāvā šādu iespēju.

Juvenils idiopātisks artrīts

Poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts no 2 gadu vecuma

Ieteicamā adalimumaba deva vismaz divus gadus veciem pacientiem ar poliartikulāro juvenilo idiopātisko artrītu ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 1. tabulu). Cyltezo katru otro nedēļu jāievada subkutānas injekcijas veidā.

1. tabula. Cyltezo deva pacientiem ar poliartikulāru juvenilo idiopātisko artrītu

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

- Nav piemērojams, Cyltezo ir pieejams tikai 40 mg pilnšļircē/pildspalvveida pilnšļircē.

Pieejamie dati liecina, ka klīniskā atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 12 ārstēšanas nedēļu laikā. Pacientam, kuram šajā laikā periodā netiek konstatēta iedarbība, ārstēšanas turpināšana ir rūpīgi jāapsver.

Adalimumabs nav piemērots lietošanai pacientiem vecumā līdz 2 gadiem šīs indikācijas gadījumā.

Ar entezītu saistīts artrīts

Ieteicamā Cyltezo deva pacientiem no 6 gadu vecuma, kuriem ir ar entezītu saistīts artrīts, ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 2. tabulu). Cyltezo katru otro nedēļu jāievada subkutānas injekcijas veidā.

2. tabula. Cyltezo deva pacientiem, kam ir ar entezītu saistīts artrīts

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

- Nav piemērojams, Cyltezo ir pieejams tikai 40 mg pilnšļircē/pildspalvveida pilnšļircē.

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

Perēkļainā psoriāze bērniem

4-17 gadus veciem pacientiem ar perēkļainu psoriāzi Cyltezo ieteicamā deva ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 3. tabulu). Cyltezo jāievada subkutānas injekcijas veidā.

3. tabula. Cyltezo deva bērniem ar perēkļainu psoriāzi

Pacienta ķermeņa masa	Devu shēma
no 15 kg līdz < 30 kg	-

≥ 30 kg

Sākumdeva ir 40 mg, pēc tam pa 40 mg katru otro nedēļu, sākot ar 2. nedēļu pēc sākumdevas ievadīšanas.

- Nav piemērojams, Cyltezo ir pieejams tikai 40 mg pilnšļircē/pildspalvveida pilnšļircē.

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

Ja tiek indicēta atkārtota ārstēšana ar adalimumabu, jāievēro augstāk norādītās devas un ārstēšanas ilgums.

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

Adalimumabs nav piemērots lietošanai bērniem vecumā līdz 4 gadiem šīs indikācijas gadījumā.

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 Cyltezo 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 Cyltezo, ievadot katru otro nedēļu, var apsvērt devas ievadīšanu – 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Antibiotiku lietošanu ārstēšanas laikā ar Cyltezo var turpināt, ja nepieciešams. Ārstēšanas laikā ar Cyltezo pacientam ieteicams katru dienu HS bojājumus apmazgāt ar antiseptisku līdzekli lokālai lietošanai.

Ja pacientam 12 nedēļu laikā nav uzlabošanās, ārstēšanas turpināšana rūpīgi jāapsver.

Ja ārstēšana pārtraukta, Cyltezo 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 vecumā līdz 12 gadiem šīs indikācijas gadījumā.

Krona slimība bērniem

6–17 gadus veciem pacientiem ar Krona slimību Cyltezo ieteicamā deva ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 4. tabulu). Cyltezo jāievada subkutānas injekcijas veidā.

4. tabula. Cyltezo deva bērniem ar Krona slimību

Pacienta ķermeņa masa	Indukcijas deva	Balstdeva, sākot ar 4. nedēļu
< 40 kg	-	-
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none">• 80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā Ja nepieciešama straujāka atbildes reakcija, var lietot tālāk norādītās devas,	40 mg katru otro nedēļu

	<p>tomēr jāņem vērā, ka pēc lielākas indukcijas devas lietošanas var palielināties nevēlamu blakusparādību risks.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 160 mg 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā 	
--	---	--

- Nav piemērojams, Cyltezo ir pieejams tikai 40 mg pilnšļircē/pildspalvveida pilnšļircē.

Pacientiem, kuriem vērojama nepietiekama atbildes reakcija, varētu būt lietderīgi palielināt devu:

- < 40 kg: Nav piemērojams, Cyltezo ir pieejams tikai 40 mg pilnšļircē/pildspalvveida pilnšļircē.
- ≥ 40 kg: pa 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.

Uveīts bērniem

Vismaz divus gadus veciem bērniem, kam ir uveīts, Cyltezo ieteicamā deva ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 5. tabulu). Cyltezo jāievada subkutānas injekcijas veidā.

Ārstējot uveītu bērniem, nav pieredzes adalimumaba lietošanai monoterapijā bez metotreksāta.

5. tabula. Cyltezo deva bērniem ar uveītu

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

- Nav piemērojams, Cyltezo ir pieejams tikai 40 mg pilnšļircē/pildspalvveida pilnšļircē.

Uzsākot ārstēšanu ar adalimumabu, vienu nedēļu pirms balstterapijas uzsākšanas pacientiem, kam ķermeņa masa ir < 30 kg, var ievadīt vienu 40 mg piesātinošu devu, bet pacientiem, kam ķermeņa masa ir ≥ 30 kg, var ievadīt vienu 80 mg piesātinošu devu. Nav klīnisku datu par adalimumaba piesātinošās devas izmantošanu bērniem līdz sešu gadu vecumam (skatīt 5.2. apakšpunktu).

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

Ieteicams reizi gadā novērtēt turpmākās ilgtermiņa ārstēšanas radīto ieguvumu un risku (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Čūlainais kolīts bērniem

Adalimumaba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 4-17 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami. Adalimumabs nav piemērots lietošanai bērniem vecumā līdz 4 gadiem šīs indikācijas gadījumā.

Psoriātisks artrīts un aksiāls spondiloartrīts, tai skaitā ankilozējošais spondilīts

Adalimumabs nav piemērots lietošanai pediatriiskā populācijā ankilozējošā spondilīta un psoriātiska artrīta indikācijas gadījumā.

Lietošanas veids

Cyltezo lieto subkutānas injekcijas veidā. Pilns lietošanas apraksts sniegts lietošanas instrukcijā. Pacientiem, kuriem jāievada mazāk nekā pilna 40 mg deva, pediatriiskā deva nav pieejama.

Pacientiem, kuriem jāievada pilna 40 mg deva, pieejama 40 mg pilnšīrce/pildspalvveida pilnšīrce.

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, jābūt skaidri norādītam lietoto zāļu nosaukumam un sērijas numuram.

Infekcijas

Pacienti, kuri lieto TNF-antagonistus, ir vairāk pakļauti riskam saslimt ar smagām infekcijām. Traucētas plaušu funkcijas dēļ var palielināties infekciju attīstības risks. Tāpēc pirms ārstēšanas ar Cyltezo, tās laikā, kā arī pēc tam pacienti rūpīgi jānovēro, vai neattīstās infekcijas, tostarp tuberkuloze. Adalimumaba izvadīšana var ilgt pat četrus mēnešus, tāpēc novērošana jāveic visu šo periodu.

Ārstēšanu ar Cyltezo nedrīkst uzsākt pacientiem ar aktīvu infekciju, tostarp hronisku vai lokalizētu infekciju, līdz tā netiek kontrolēta. Pacientiem, kuriem bijusi saskare ar tuberkulozi, un pacientiem, kuri apceļojuši apvidus ar paaugstinātu tuberkulozes vai endēmisko mikožu, piemēram, histoplazmozes, kokcidioidomikozes vai blastomikozes, risku, pirms ārstēšanas uzsākšanas jāapsver Cyltezo terapijas risks un ieguvumi (skatīt *Citas oportunistiskas infekcijas*).

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

Nopietnas infekcijas

Pacientiem, kuri saņēmuši adalimumabu, ziņots par nopietnām infekcijām, to vidū par sepsi, bakteriālas, mikobakteriālas, invazīvas sēnīšu, parazītu, vīrusu vai citu oportunistisku infekciju, piemēram, listeriozes, legionelozes un pneimocistozes dēļ.

Citas klīniskajos pētījumos novērotās nopietnās infekcijas ir 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. Ziņojumu vidū ir pulmonālas un ekstrapulmonālas (t.i., diseminētas) tuberkulozes gadījumi.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Cyltezo 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 jāatzīmē pacienta brīdinājuma kartītē. Atgādinām ārstiem par pseidonegatīva tuberkulīna ādas testa rezultāta iespējamību, īpaši smagi slimiem pacientiem vai pacientiem ar pavājinātu imunitāti.

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

Visos turpmāk 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 Cyltezo jāsāk profilaktiska ārstēšana ar prettuberkulozes līdzekļiem saskaņā ar vietējiem ieteikumiem.

Prettuberkulozes profilaktiskas ārstēšanas nepieciešamība pirms Cyltezo 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.

Lai arī veikta tuberkulozes profilaktiska ārstēšana, pacientiem, kas ārstēti ar adalimumabu, bija reaktivētas tuberkulozes 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 Cyltezo vai pēc tās rodas par tuberkulozes infekciju liecinošas pazīmes/simptomi (piemēram, nepārejošs klepus, novājēšana/ķermeņa masas samazināšanās, nedaudz paaugstināta ķermeņa temperatūra, gurdenums).

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 tādi 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 Cyltezo lietošana nekavējoties jāpārtrauc. Šiem pacientiem diagnozes noteikšana un empīriskas pret-sēnīšu terapijas nozīmēšana jāuzsāk, konsultējoties ar ārstu, kuram ir pieredze pacientu ar invazīvām sēnīšu infekcijām aprūpē.

B hepatīta reaktivācija

B hepatīta reaktivācija radās ar TNF-antagonistu, tostarp adalimumabu, ārstētiem pacientiem, kuri bija hroniski šī vīrusa (piem., pozitīvs virsmas antigēns) nēsātāji. Dažos gadījumos bija letāls iznākums. Pacientiem pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Cyltezo jāpārbauda, vai nav HBV infekcijas pazīmju. Pacientiem, kam bijuši pozitīvi B hepatīta infekcijas testa rezultāti, ieteicams konsultēties ar B hepatīta ārstēšanā pieredzējušu ārstu.

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

Neiroloģiski traucējumi

TNF-antagonistu, tostarp adalimumaba, lietošana retos gadījumos bijusi saistīta ar centrālās nervu sistēmas demielinizējošas slimības, tai skaitā multiplās sklerozes un redzes nerva neirīta, un perifērās demielinizējošas slimības, tai skaitā *Guillain-Barre* sindroma, klīnisko simptomu un/vai radiogrāfisko pierādījumu pirmreizēju rašanos vai pastiprināšanos. Ārstam jāievēro piesardzība, apsverot Cyltezo lietošanu pacientiem ar iepriekš pastāvošiem vai nesen atklātiem demielinizējošiem centrālās vai perifērās nervu sistēmas traucējumiem; ja attīstās kāds no šiem traucējumiem, jāapsver Cyltezo lietošanas pārtraukšana. Ir zināma acs vidusslāņa uveīta saistība ar demielinizējošiem centrālās nervu sistēmas traucējumiem. Pacientiem ar neinfekciozu vidusslāņa uveītu pirms Cyltezo 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 smagas pakāpes, klīniskos pētījumos novēroja retāk. Ir saņemti ziņojumi par smagām alerģiskām reakcijām, tostarp anafilaksi, pēc adalimumaba lietošanas. Ja rodas anafilaktiska reakcija vai cita smaga alerģiska reakcija, Cyltezo lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Paaugstināta jutība pret sausu dabisko kaučuku/lateksu

Šļircēs vāciņa iekšējā daļa (adatas vāciņš) satur lateksu (gumiju). Tas var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas pacientiem, kuriem ir paaugstināta jutība pret lateksu.

Imūnsupresija

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

Ļaundabīgi audzēji un limfoproliferatīvi traucējumi

Klīnisko pētījumu par TNF-antagonistiem kontrolētajā daļā pacientiem, kuri saņēma TNF-antagonistus, novēroja vairāk ļaundabīgu audzēju, tostarp limfomas, gadījumu nekā kontrolgrupas pacientiem. Taču sastopamība bija reta. Pēcreģistrācijas laikā par leukozes gadījumiem tika ziņots pacientiem, kurus ārstēja ar TNF-antagonistu. Reimatoīdā artrīta pacientiem ar ilgstošu, ļoti aktīvu iekaisīgu slimību ir palielināts limfomas un leukozes rašanās sākotnējais risks, kas apgrūtina riska novērtēšanu. Ņemot vērā pašreizējās zināšanas, iespējamo limfomas, leukozes un citu ļaundabīgu audzēju risku ar TNF-antagonistiem ārstētiem pacientiem nevar izslēgt.

Pēcreģistrācijas laikā bērniem, pusaudžiem un jauniem cilvēkiem (līdz 22 gadu vecumam), kurus ārstēja ar TNF-antagonistiem (terapijas uzsākšana ≤ 18 gadu vecuma), ieskaitot adalimumabu, ir ziņots par ļaundabīgiem audzējiem, daži bija letāli. Apmēram puse no šiem gadījumiem bija limfomas. Citi gadījumi pārstāvēja dažādu ļaundabīgu audzēju daudzveidību un ietvēra retus ļaundabīgus audzējus, parasti saistītus ar imūnsupresiju. Ļaundabīgu audzēju attīstības risku bērniem un pusaudžiem, kurus ārstē ar TNF-antagonistiem, izslēgt nevar.

Pēcreģistrācijas laikā saņemti ziņojumi par retiem hepatolienālas 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 hepatolienālas T-šūnu limfomas gadījumiem atklāti jauniem pieaugušiem cilvēkiem, kuri vienlaicīgi ar adalimumabu saņēma azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu iekaisīgas zarnu slimības ārstēšanai. Azatioprīna vai 6-merkaptopurīna un Cyltezo kombinācijas potenciālais risks ir rūpīgi jāapsver. Pacientiem, kas ārstēti ar Cyltezo, nevar izslēgt hepatolienālas T-šūnu limfomas risku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pētījumi, kuros būtu piedalījušies pacienti ar ļaundabīgiem audzējiem anamnēzē, vai tādi, kuriem adalimumaba terapija tika turpināta pēc ļaundabīga audzēja rašanās, nav veikti. Tāpēc, apsverot Cyltezo 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 Cyltezo un tās laikā ir jāpārbauda, vai nav nemelanomas ādas vēža. Ar TNF-antagonistiem, arī adalimumabu, ārstētiem pacientiem ziņots arī par melanomu un Merķeļa šūnu karcinomu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Izpētes klīniskā 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 tika 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 palielinātu 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 palielināts 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, tostarp par aplastisko anēmiju. Adalimumaba lietošanas gadījumā ziņots par blakusparādībām asinsrades sistēmā, tostarp par medicīniski nozīmīgu citopēniju (piemēram, trombocitopēniju, leikopēniju). Visiem pacientiem, Cyltezo lietošanas laikā, parādoties par asins diskrazijām liecinošām pazīmēm un simptomiem (piemēram, nepārejošam drudzim, asinsizplūdumiem, asiņošanai, bālumam), jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību. Pacientiem, kuriem tiek apstiprinātas nozīmīgas hematoloģiskas novirzes, jāapsver Cyltezo terapijas pārtraukšana.

Vakcinācija

Pētījumā 226 pieaugušiem subjektiem 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.

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

Pacientus, kuri saņem Cyltezo, drīkst vienlaikus 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

Klīniskā pētījumā ar citu TNF-antagonistu novēroja sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanos un palielinātu mirstību no sastrēguma sirds mazspējas. Pacientiem, kuri saņem adalimumabu, ziņots arī par sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanās gadījumi. Pacientiem ar vieglu sirds mazspēju (I/II pakāpe pēc NYHA klasifikācijas) Cyltezo jālieto uzmanīgi. Cyltezo 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 Cyltezo jāpārtrauc.

Autoimūni procesi

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

Vienlaicīga bioloģisku DMARD 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. Etanercepta un anakinras kombinētās terapijas laikā novēroto blakusparādību veida dēļ līdzīga toksiska iedarbība iespējama arī kombinētās anakinras un citu TNF-antagonistu lietošanas gadījumā. Tāpēc adalimumaba un anakinras kombinācija nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga adalimumaba lietošana ar citām bioloģiskām DMARD (piemēram, anakinru un abataceptu) vai citiem TNF-antagonistiem nav ieteicama, jo iespējams paaugstināts infekciju risks, tai skaitā nopietnu infekciju attīstības un citas iespējamās farmakoloģiskas mijiedarbības risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Kirurģiskas operācijas

Pieredze par ķirurģisko operāciju drošumu pacientiem, kuri tiek ārstēti ar adalimumabu, ir ierobežota. Plānojot ķirurģiskas operācijas, jāņem vērā adalimumaba garais eliminācijas pusperiods. Operētie pacienti, kuri saņem Cyltezo, ir rūpīgi jānovēro, vai neattīstās infekcijas, un jāveic atbilstoši pasākumi. Pieredze par artroplastijas drošumu pacientiem, kuri saņem adalimumabu, ir ierobežota.

Tievo zarnu aizsprostojums

Par neveiksmīgu atbildes reakciju uz Krona slimības ārstēšanu var liecināt fiksēta fibrotiska striktūra, kas, iespējams, jāārstē ķirurģiski. Pieejamie dati liecina, ka adalimumabs nepastiprina un neizraisa striktūras.

Gados vecāki cilvēki

Smagas 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 "Vakcinācija" iepriekš.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

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

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Adalimumabs pētīts gan pacientiem ar reimatoīdo artrītu, poliartikulāro juvenīlo idiopātisko artrītu un psoriātisko artrītu, kas lietojuši adalimumabu monoterapijā, gan tiem, kas vienlaikus 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).

Cyltezo un anakinras kombinācija nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu "Vienlaicīga bioloģisku DMARD vai TNF-antagonistu lietošana").

Cyltezo un abatacepta kombinācija nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu “Vienlaicīga bioloģisku DMARD vai TNF-antagonistu lietošana”).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ieteicams lietot piemērotu kontracepcijas metodi, lai izvairītos no grūtniecības, un turpināt tās izmantošanu vēl vismaz piecus mēnešus pēc pēdējās Cyltezo 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 slimniececēm un 5/74 (6,8%) neārstētām sievietēm ar RA (nekoriģēta izredžu attiecība: 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 izredžu attiecība: 1,14; 95% TI 0,31-4,16). Koriģēta izredžu attiecība (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 oportunistisku 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, tostarp mazais paraugkopas lielums un plānojums bez randomizēšanas.

Ar pērtiķiem veiktā pētījumā par toksisku ietekmi uz attīstību netika atklāti nekādi norādījumi par toksisku ietekmi uz māti, embriotoksicitāti vai teratogenitāti. Preklīniskie dati par toksisku adalimumaba ietekmi postnatālā periodā nav pieejami (skatīt 5.3. apakšpunktu).

TNF α inhibīcijas dēļ adalimumabs, lietots grūtniecības laikā, var ietekmēt jaundzimušā normālās imūnās atbildes reakcijas. Adalimumabs grūtniecības laikā jālieto tikai tad, ja tas ir nepārprotami nepieciešams.

Ja grūtniecības laikā lietots adalimumabs, tas var šķērsot placentas barjeru un nonākt zīdaiņa serumā. Tā rezultātā šiem zīdaiņiem var būt palielināts infekcijas risks. Dzīvo vakcīnu (piemēram, BCG vakcīnas) lietošana zīdaiņiem, kas ir saņēmuši Cyltezo *in utero*, nav ieteicama piecus mēnešus pēc pēdējās Cyltezo 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 uz ar krūti barotiem jaundzimušajiem/zīdaiņiem nav paredzama. Tādēļ Cyltezo var lietot barošanas ar krūti periodā.

Fertilitāte

Nav pieejami preklīniskie dati par adalimumaba ietekmi uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Adalimumabs tika pētīts 9 506 pacientiem pivotālos kontrolētajos un atklātos pētījumos līdz 60 mēnešu garumā vai ilgāk. Šajos pētījumos piedalījās reimatoīdā artrīta pacienti gan ar īslaicīgu, gan ilgstošu slimību, pacienti ar 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 kontrolētajos pētījumos piedalījās 6 089 pacienti, kas kontrolētajā periodā saņēma adalimumabu, un 3 801 pacients, kas saņēma placebo vai aktīvo salīdzinājuma preparātu.

Pacientu procentuālais īpatsvars, kas pārtrauca ārstēšanu blakusparādību dēļ pivotālo pētījumu dubultaklās, placebo kontrolētās daļās, bija 5,9% pacientu, kas lietoja adalimumabu, un 5,4% ar kontrolpreparātu ārstēto pacientu.

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

Adalimumaba lietošanas gadījumā ziņots par būtiskām blakusparādībām. TNF-antagonisti, tādi kā adalimumabs, ietekmē imūno sistēmu, un to lietošana var pavājināt organisma aizsargspējas pret infekciju un vēzi.

Adalimumaba lietošanas gadījumā ziņots par letālām un dzīvību apdraudošām infekcijām (to vidū par sepsi, oportunistiskām infekcijām un *TB*), HBV reaktivāciju un dažādām ļaundabīgām slimībām (to vidū par leikozī, limfomu un *HSTCL*).

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

Pediatriskā populācija

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk sniegtais nevēlamo blakusparādību saraksts pamatojas uz klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas pieredzi. 6. tabulā nevēlamās blakusparādības sakārtotas pa orgānu sistēmām un pēc sastopamības biežuma: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības 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	Nevēlamā blakusparādība
Infekcijas un infestācijas*	Ļoti bieži	Elpceļu infekcijas (tai skaitā dziļo un augšējo elpceļu infekcija, pneimonija, sinusīts, faringīts, nazofaringīts un <i>herpes</i> vīrusa izraisīta pneimonija)
	Bieži	Vispārējas infekcijas (tai skaitā sepse, kandidoze un gripa), zarnu 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 <i>herpes</i> un zobu infekcijas), reproduktīvās sistēmas 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 karcinoma), labdabīgs audzējs
	Retāk	Limfoma**, parenhimatoza orgāna audzējs (tai skaitā krūts vēzis, plaušu audzējs un vairogdziedzera audzējs), melanoma**, Leikoze ¹⁾
	Reti	
	Nav zināmi	Hepatolienāla T-šūnu limfoma ¹⁾ Merķeļa šūnu karcinoma (neiroendokrīna ādas karcinoma) ¹⁾
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	Hipokalēmija, paaugstināts urīnskābes līmenis, patoloģisks nātrija līmenis asinīs, hipokalcēmija, hiperglikēmija, hipofosfatēmija, dehidratācija
Psihiskie traucējumi	Bieži	Garastāvokļa pārmaiņas (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	Reibonis
	Retāk	Kurlums, džinkstēšana ausīs
Sirds funkcijas traucējumi*	Bieži	Tahikardija
	Retāk	Miokarda infarkts ¹⁾ ,

	Reti	aritmija, sastrēguma sirds mazspēja Sirds apstāšanās
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži Retāk	Hipertensija, pietvīkums, hematoma Aortas aneirisma, vaskulāra artēriju oklūzija, tromboflebīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības*	Bieži Retāk Reti	Astma, dispnoja, klepus Plaušu embolija ¹⁾ , intersticiāla plaušu slimība, hroniska obstruktīva plaušu slimība, pneimonīts, izsvīdums pleiras telpā ¹⁾ Plaušu fibroze ¹⁾
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži Bieži Retāk Reti	Vēdera sāpes, slikta dūša un vemšana Kuņģa un zarnu trakta asiņošana, dispepsija, gastroezofageālā atvīļņa slimība, sausais (Šegrēna) sindroms Pankreatīts, disfāģija, sejas tūska Zarnu perforācija ¹⁾
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi*	Ļoti bieži Retāk Reti Nav zināmi	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis Holecistīts un holelitiāze, aknu steatoze, paaugstināts bilirubīna līmenis Hepatīts, B hepatīta reaktivācija ¹⁾ , autoimūnais hepatīts ¹⁾ Aknu mazspēja ¹⁾

Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Izsitumi (tai skaitā ekfoliatīvi 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	Svīšana naktīs, rēta
	Reti	<i>Erythema multiforme</i> ¹⁾ , Stīvensa-Džonsona sindroms ¹⁾ , angioedēma ¹⁾ , ādas vaskulīts ¹⁾ , lihenoīda ādas reakcija ¹⁾
	Nav zināmi	Dermatomiozīta simptomu pasliktināšanās ¹⁾
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Skeleta un muskuļu sāpes
	Bieži	Muskuļa spazmas (tai skaitā paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs)
	Retāk	Rabdomiolīze, sistēmiskā sarkanā vilkēde
	Reti	sarkanai 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, pireksija ¹⁾
	Retāk	Iekaisums
Izmeklējumi*	Bieži	Asinsreces un asiņošanas traucējumi (tai skaitā pagarināts aktivizētā parciālā tromboplastīna laiks), pozitīvs autoantivielu tests (tai skaitā dubultspirāles DNS antiviēlas), paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis

		asinīs
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.

Hidradenitis suppurativa

Ar adalimumabu (ik nedēļu) ārstētiem HS pacientiem drošuma profils bija atbilstošs jau zināmajam adalimumaba drošuma profilam.

Uveīts

Drošuma profils pacientiem ar uveītu, kuri ārstēti ar adalimumabu katru otro nedēļu, bija atbilstošs jau zināmajam adalimumaba drošuma profilam.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Reakcijas injekcijas vietā

Pivotālos kontrolētajos 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 aktīvo kontrolpreparātu. Reakciju dēļ injekcijas vietā zāļu lietošana parasti nebija jāpārtrauc.

Infekcijas

Pivotālos kontrolētajos pētījumos pieaugušajiem un bērniem infekciju biežums bija 1,51 gadījums uz pacientgadu ar adalimumabu ārstētiem pacientiem un 1,46 gadījumi uz pacientgadu ar placebo un aktīvo kontrolpreparātu ārstētiem pacientiem. Infekcijas pārsvarā bija nazofaringīts, augšējo elpceļu infekcija un sinusīts. Vairums pacientu pēc infekcijas likvidēšanas turpināja adalimumaba lietošanu.

Smagu infekciju sastopamība bija 0,04 gadījumi uz pacientgadu ar adalimumabu ārstētiem pacientiem un 0,03 gadījumi uz pacientgadu ar placebo un aktīvo kontrolpreparātu ārstētiem pacientiem.

Kontrolētajos un atklātos pētījumos pieaugušajiem un bērniem, lietojot adalimumabu, ziņots par smagām infekcijām (tostarp par letālām infekcijām, kas radās reti), kas ietvēra ziņojumus par tuberkulozi (tostarp miliāru un ārpusplaušu lokalizācijas) un invazīvām oportūnistiskām infekcijām (piemēram, diseminēta un 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 adalimumaba pētījumos pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu (poliartikulāro juvenīlo idiopātisko artrītu un ar entezītu saistīto 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 adalimumaba pētījuma laikā šo zāļu iedarbības ilgums bija 58,4 pacientgadi, ļaundabīgi jaunveidojumi netika novēroti.

Pivotālo adalimumaba pētījumu pieaugušajiem vismaz 12 nedēļas ilgajās kontrolētajās daļās pacientiem ar vidēji smagu vai smagu reimatoīdo artrītu, ankilozējošo spondilītu, aksiālu

spondiloartrītu bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma, psoriātisko artrītu, psoriāzi, *hidradenitis suppurativa*, Krona slimību, 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 1 000 pacientgadiem 5 291 ar adalimumabu ārstētajam pacientam salīdzinājumā ar 6,3 (3,4; 11,8) uz 1 000 pacientgadiem 3 444 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 1 000 pacientgadiem ar adalimumabu ārstētajiem pacientiem un 3,2 (1,3; 7,6) uz 1 000 pacientgadiem kontrolgrupas pacientiem. No šiem ādas vēža gadījumiem plakanšūnu vēža rādītājs (95% ticamības intervāls) bija 2,7 (1,4; 5,4) uz 1 000 pacientgadiem ar adalimumabu ārstētajiem pacientiem un 0,6 (0,1; 4,5) uz 1 000 pacientgadiem kontrolgrupas pacientiem. Limfomas rādītājs (95% ticamības intervāls) bija 0,7 (0,2; 2,7) uz 1 000 pacientgadiem ar adalimumabu ārstētajiem pacientiem un 0,6 (0,1; 4,5) uz 1 000 pacientgadiem kontrolgrupas pacientiem.

Apvienojot šo pētījumu kontrolētās daļas un notiekošos un pabeigtos atklātos pētījumu pagarinājumus, kuru ilguma mediāna ir aptuveni 3,3 gadi, piedaloties 6 427 pacientiem un aptverot vairāk nekā 26 439 terapijas pacientgadu, novērotais ļaundabīgo audzēju, izņemot limfomas un nemelanomas ādas vēža gadījumus, rādītājs ir aptuveni 8,5 uz 1 000 pacientgadiem. Novērotais nemelanomas ādas vēža rādītājs ir aptuveni 9,6 gadījumi uz 1 000 pacientgadiem un novērotais limfomu rādītājs ir aptuveni 1,3 uz 1 000 pacientgadiem.

Pēcregistrācijas lietošanas pieredzē no 2003. gada janvāra līdz 2010. gada decembrim, galvenokārt pacientiem ar reimatoīdo artrītu, ziņotais ļaundabīgo audzēju rādītājs ir aptuveni 2,7 uz 1 000 terapijas pacientgadiem. Ziņotie nemelanomas ādas vēža un limfomas rādītāji ir attiecīgi aptuveni 0,2 un 0,3 uz 1 000 terapijas pacientgadiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

Autoantivielas

Pacientiem I - V reimatoīdā artrīta pētījumos dažādos laikos seruma paraugos pārbaudīja autoantivielas. Šajos pētījumos 11,9% ar adalimumabu ārstēto pacientu un 8,1% ar placebo un aktīvo kontrolpreparātu ārstēto pacientu, kam sākotnēji bija negatīvi antinukleāro antivielu titri, 24. nedēļā bija pozitīvi titri. Diviem no 3 441 ar adalimumabu ārstētiem pacientiem visos reimatoīdā artrīta un psoriātiskā artrīta pētījumos attīstījās klīniskas pazīmes, kas liecināja par no jauna 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

Kontrolētajos III fāzes pētījumos ar adalimumabu ārstētiem reimatoīdā un psoriātiskā artrīta pacientiem ar novērošanas periodu 4 līdz 104 nedēļas ALAT paaugstināšanās $\geq 3 \times \text{NAR}$ (normas augšējā robeža) bija 3,7% ar adalimumabu ārstēto pacientu un 1,6% ar kontrolpreparātu ārstēto pacientu.

Kontrolētajos 3. fāzes pētījumos ar adalimumabu pacientiem ar poliartikulāro juvenīlo idiopātisko artrītu, kas bija 4 - 17 gadus veci, un ar entezītu saistītu artrītu, kas bija 6 - 17 gadus veci, ALAT paaugstinājās $\geq 3 \times \text{NAR}$ 6,1% ar adalimumabu ārstēto pacientu un 1,3% ar kontrolpreparātu ārstēto pacientu. Vairums ALAT paaugstināšanās gadījumu radās, vienlaikus lietojot metotreksātu. Nevienam ALAT paaugstināšanās gadījums $\geq 3 \times \text{NAR}$ neradās 3. fāzes pētījumā ar adalimumabu pacientiem ar poliartikulāro juvenīlo idiopātisko artrītu vecumā no 2 līdz < 4 gadiem.

Kontrolētajos III fāzes pētījumos ar adalimumabu ārstētiem Krona slimības un čūlainā kolīta pacientiem ar novērošanas periodu 4 līdz 52 nedēļas ALAT paaugstināšanās $\geq 3 \times \text{NAR}$ radās 0,9% ar adalimumabu ārstēto pacientu un 0,9% ar kontrolpreparātu ārstēto pacientu.

III fāzes pētījumā ar adalimumabu pediatriem pacientiem ar Krona slimību, kurā līdz pat 52 terapijas nedēļām izvērtēja divu balstterapijas shēmu, kas pielāgotas ķermeņa masai, efektivitāti un drošumu pēc indukcijas terapijas, kas pielāgota ķermeņa masai, ALAT paaugstināšanās $\geq 3 \times \text{NAR}$ radās 2,6% (5/192) pacientu, no kuriem 4 vienlaicīgi sākotnēji saņēma imūnsupresantus.

Kontrolētajos 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 kontrolpreparātu ārstēto pacientu.

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

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

Kontrolētajos pētījumos ar adalimumabu ārstētiem (sākotnējā deva 80 mg 0. nedēļā ar sekojošu 40 mg devu katru otro nedēļu, sākot ar 1. nedēļu) pieaugušiem uveīta pacientiem ar novērošanas periodu līdz pat 80 nedēļām ar mediāno lietošanas ilgumu 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 kontrolpreparātu ārstēto pacientu.

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

Vienlaicīga ārstēšana ar azatioprīnu/6-merkaptopurīnu

Krona slimības pētījumos pieaugušiem pacientiem augstāka ļaundabīgu audzēju un nopietnu infekciju blakusparādību incidence 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 toksisku ietekmi. Augstākais pārbaudītais devu līmenis bija daudzkārtējais, intravenozas 10 mg/kg devas, kas ir aptuveni 15 reizes vairāk nekā ieteiktā deva.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Cyltezo ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://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, tostarp adhēzijas molekulu, kas nosaka leikocītu migrāciju (ELAM-1, VCAM-1 un ICAM-1 ar IC₅₀ 0,1 - 0,2 nM), daudzuma pārmaiņas.

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. Matrices metālproteināžu (MMP-1 un MMP-3), kas rada audu remodelāciju, izraisot skrimšļu sabrukšanu, līmenis pēc adalimumaba ievadīšanas arī pazeminājās. Ar adalimumabu ārstētiem pacientiem parasti uzlabojās hroniska iekaisuma hematoloģiskie rādītāji.

Pēc ārstēšanas ar adalimumabu pacientiem ar poliartikulāro 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 šūnu, kuras ekspresē iekaisuma marķierus, 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 3 000 pacientiem visos reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos. Adalimumaba efektivitāte un drošums tika vērtēts piecos randomizētos, dubultaklos 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 kam iepriekš bija bijusi 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 kam metotreksāta deva bija nemainīga 10 - 25 mg katru nedēļu. 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 kam iepriekš bija bijusi 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 adalimumaba 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.

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 nejaušināti iedalīti grupās, kas saņēma vai nu 40 mg adalimumaba, vai placebo katru otro nedēļu 24 nedēļas.

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 pagarinājuma fāzē saņēma 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu līdz 10 gadiem.

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. Primārais mērķa kritērijs RA pētījumā V bija procentuālais pacientu īpatsvars, kas sasniedza ACR 50 atbildes reakciju 52. nedēļā. III un V 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, apkopoti 7. tabulā.

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

Atbildes reakcija	RA pētījums I ^{a**}		RA pētījums II ^{a**}		RA pētījums III ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c n = 60	Adalimu- mabs ^b / MTX ^c n = 63	Placebo n = 110	Adalimu- mabs ^b n = 113	Placebo/ MTX ^c n = 200	Adalimu- mabs ^b / MTX ^c n = 207
ACR 20 6 mēneši 12 mēneši	13,3% NZ	65,1% NZ	19,1% NZ	46,0% NZ	29,5% 24,0%	63,3% 58,9%
ACR 50 6 mēneši 12 mēneši	6,7% NZ	52,4% NZ	8,2% NZ	22,1% NZ	9,5% 9,5%	39,1% 41,5%
ACR 70 6 mēneši 12 mēneši	3,3% NZ	23,8% NZ	1,8% NZ	12,4% NZ	2,5% 4,5%	20,8% 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, ievadīti 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. No

šiem pacientiem 86 (75,4%) bija ACR 20 atbildes reakcijas; 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 pa 40 mg katru otro nedēļu 10 gadus. 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 plus standarta aprūpi saņēmušajiem pacientiem bija statistiski labāka nekā pacientiem, kas saņēma placebo plus standarta aprūpi ($p < 0,001$).

RA pētījumos I - IV ar adalimumabu ārstētie pacienti sasniedza statistiski ticamu 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 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 V pētījuma pagarinājumā ACR atbildes reakcijas rādītāji saglabājās, novērojot pacientus līdz 10 gadiem. No 542 pacientiem, kuri tika nejausīnāti iedalīti, lai saņemtu adalimumabu pa 40 mg katru otro nedēļu, 170 turpināja lietot adalimumabu 40 mg katru otro nedēļu 10 gadus. No šiem pacientiem 154 (90,6%) bija ACR 20 atbildes reakcijas, 127 pacientiem (74,7%) bija ACR 50 atbildes reakcijas un 102 pacientam (60,0%) bija ACR 70 atbildes reakcijas.

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 metotreksāta ($p < 0,001$) 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 nejaušināti iedalīti 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 atbildes reakcija

RA pētījumā III pacientiem, kuri saņēma adalimumabu un vidējais slimošanas ilgums ar reimatoīdo artrītu bija apmēram 11 gadu, locītavu strukturālo bojājumu noteica radiogrāfiski un izteica kā izmaiņas starp kopējo modificēto *Sharp* skalas punktu skaitu (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).

Atklātā pagarinātā RA pētījumā III strukturālo bojājumu progresēšanas pakāpes mazināšanās pacientu apakšgrupā saglabājās 8 un 10 gadus. Pēc 8 gadiem radiogrāfiski tika izmeklēti 81 no 207 pacientiem, kuri sākotnēji tika ārstēti ar 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu. No šiem pacientiem 48 nekonstatēja strukturālo bojājumu progresiju, salīdzinot ar sākumstāvokli, ko definēja kā *mSharp* skalas kopējā punktu skaita izmaiņas par 0,5 vai mazāk. Pēc 10 gadiem radiogrāfiski tika izmeklēti 79 no 207 pacientiem, kuri sākotnēji tika ārstēti ar 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu. No šiem pacientiem 40 nekonstatēja strukturālo bojājumu progresiju, salīdzinot ar sākumstāvokli, ko definēja kā *mSharp* skalas kopējā punktu skaita izmaiņas par 0,5 vai mazāk.

9. tabula. Radiogrāfiskās 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 modificētā kopējā *Sharp* punktu skaita pārmaiņu (skatīt 10. tabulu).

10. tabula. Vidējās radiogrāfiskās pārmaiņas pēc 52 nedēļām 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
Eroziju skalas	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001

punktu skaits						
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* punktu skaita pārmaiņa no sākumstāvokļa $\leq 0,5$), adalimumaba/metotreksāta kombinētās terapijas gadījumā (attiecīgi 63,8% un 61,2%) bija nozīmīgi lielāks nekā metotreksāta monoterapijas (attiecīgi 37,4% un 33,5%, $p < 0,001$) un adalimumaba monoterapijas gadījumā (attiecīgi 50,7%, $p < 0,002$ un 44,5%, $p < 0,001$).

Atklātā pagarinātā RA pētījumā V modificētā kopējā *Sharp* punktu skaita vidējās pārmaiņas pēc 10 gadiem, salīdzinot ar sākumstāvokli, pacientiem, kas sākotnēji tika randomizēti metotreksāta monoterapijas, adalimumaba monoterapijas un adalimumaba/metotreksāta kombinētās terapijas grupās, bija attiecīgi 10,8, 9,2 un 3,9. Atbilstošā pacientu bez radioloģiskas progresēšanas procentuālā attiecība bija attiecīgi 31,3%, 23,7% un 36,7%.

Dzīves kvalitāte un fiziskās funkcijas

Četros adekvātos un labi kontrolētajos 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 uzrādīja statistiski ticami lielāku HAQ darba spēju zuduma indeksa uzlabošanu 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 atklājumus ar statistiski ticamu fiziskās komponentes apkopojuma (PCS) punktu skaitu, kā arī statistiski ticamu sāpju un vitalitātes sfēras punktu skaitu 40 mg devai katru otro nedēļu. Statistiski ticama noguruma mazināšanās, kas noteikta ar funkcionālu hroniskas slimības terapijas vērtējumu (FACIT) punktu skaitu bija visos trijos pētījumos, kuros tā tika vērtēta (RA pētījumi I, III, IV).

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

RA pētījumā V HAQ darba spēju zuduma indeksa un SF-36 fiziskā komponentes uzlabošanās pēc 52 nedēļām adalimumaba/metotreksāta kombinētās terapijas gadījumā bija lielāka ($p < 0,001$) nekā metotreksāta monoterapijas un adalimumaba monoterapijas gadījumā, kas saglabājās līdz 104. nedēļai. 250 pacientiem, kas pabeidza pētījuma atvērtās fāzes pagarinājumu, fiziskās funkcijas uzlabošanās saglabājās visos 10 ārstēšanās gados.

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 poliartīts 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 (OL LI – *open-label lead in phase*) 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 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, parādītas 11. tabulā.

11. tabula. Pacientu sadalījums pēc vecuma un adalimumaba devas, kas saņemta OL LI fāzē

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

Pacienti, kuriem 16. nedēļā konstatēja pediatriko ACR 30 atbildes reakciju, bija piemēroti nejaušinātai iedalīšanai dubultmaskētajā (DB – *double blind*) fāzē, un saņēma vai nu adalimumabu 24 mg/m² līdz maksimāli 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 pediatrikās ACR pamatkritērijos, ≥ 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 atvērta pagarinājuma fāzē.

12. 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 nozīmīgi lielākas nekā reakcijas ar placebo ārstētiem pacientiem

^b p = 0,015

^c p = 0,031

No tiem, kuriem bija atbildes reakcija 16. nedēļā (n = 144), pediatrikās 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, Cytezo ieteicams lietot kombinācijā ar MTX, un 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- < 4 gadiem vai 4 gadus veciem un vecākiem 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 vismaz 24 nedēļas, kā vienu devu subkutānas injekcijas veidā. Pētījuma laikā vairums pacientu vienlaikus lietoja MTX, mazāk ziņoja, ka lieto kortikosteroīdus vai NPL.

Izmantojot novēroto datu pieeju, 12. un 24. nedēļā pediatriiskā ACR 30 atbildes reakcija bija attiecīgi 93,5% un 90,0%. Procentuālais pacientu īpatsvars, kuriem 12. un 24. nedēļā konstatēja pediatriisko ACR 50/70/90, bija attiecīgi 90,3%/61,3%/38,7% un 83,3%/73,3%/36,7%. 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 visa šī perioda laikā. 60 nedēļas vai ilgāk ārstēja kopumā 20 pacientus.

Ar entezītu saistīts artrīts

Adalimumaba lietošanas drošumu un efektivitāti vērtēja daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā pētījumā 46 pediatriiskiem 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) adalimumaba 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 adalimumaba maksimāli līdz 40 mg katru otro nedēļu subkutāni vēl 192 nedēļas. Primārais mērķa kritērijs bija procentuālā aktīvo locītavu skaita ar artrītu (pietūkums ne deformācijas dēļ vai locītavas ar zaudētām kustībām plus sāpes un/vai jutīgums) pārmaiņa, salīdzinot ar sākumstāvokli, līdz 12. nedēļai, 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. Aktīvo locītavu ar artrītu skaita samazinājums saglabājas OL periodā līdz 156. nedēļai 26 no 31 (84%) pacienta adalimumaba grupā, kuri turpināja dalību pētījumā. Lai gan statistiski nenožīmīgi, vairumam pacientu konstatēja klīnisku sekundāro mērķa kritēriju, piemēram, entezīta vietu skaita, jutīgu locītavu skaita (TJC), pietūkušu locītavu skaita (SJC), pediatriiskās ACR 50 atbildes reakcijas un pediatriiskās ACR 70 atbildes reakcijas, uzlabošanas.

Aksiāls spondiloartrīts

Ankilozējošais spondilīts (AS)

Adalimumaba 40 mg lietošanu katru otro nedēļu vērtēja 393 pacientiem divos randomizētos, 24 nedēļu, dubultaklos, placebo kontrolētos pētījumos ar 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 vienlaikus ārstēti ar slimību modificējošām pretreimatisma zālēm un 37 (9,4%) pacienti – ar glikokortikoīdiem. Pēc maskētā perioda bija atklātais periods, kad pacienti saņēma 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu subkutāni vēl 28 nedēļas. Subjekti (n = 215, 54,7%), kuri 12., 16. vai 20. nedēļā nerasniedza ASAS 20, saņēma agrīnas izstāšanās nemaskētu adalimumabu 40 mg katru otro nedēļu subkutāni un pēc tam tika ārstēti kā tādi, kuriem dubultaklājās statistikas analīzēs nav atbildes reakcijas.

Lielāka AS pētījuma I ar 315 pacientiem rezultāti parādīja statistiski ticamu 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 (13. tabula).

13. tabula. Efektivitātes atbildes reakcijas placebo kontrolētā AS pētījumā – I pētījumā – pazīmju un simptomu samazināšanās

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 ticami pie $p < 0,001$, $< 0,01$ 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 ārstētiem pacientiem 12. nedēļā bija statistiski ticami labāka uzlabošanās, kas saglabājās līdz 24. nedēļai gan pēc SF-36, gan Ankilozējošā spondilīta dzīves kvalitātes aptaujas (ASQoL).

Līdzīgas tendences (visas nebija statistiski ticamas) novēroja mazākā randomizētā, dubultklā, 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, ar 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 lietošanu pa 40 mg reizi divās nedēļās vērtēja randomizētā, 12 nedēļas 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), kam bija bijusi neatbilstoša atbildes reakcija uz ≥ 1 NPL vai to nepanesība vai kontrindikācija.

Sākotnēji 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 līdz 144 nedēļām saņēma 40 mg adalimumaba 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 (14. tabula).

14. tabula. Efektivitātes atbildes reakcija placebo kontrolētā pētījumā nr-axSpA I

Dubultmaskēta 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 krusta kaula un zarnkaula locītavām ^{d,i}	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI mugurkaulam ^{d,j}	-0,2	-1,8**

^a ASAS = vērtējums saskaņā ar Starptautiskās spondiloartrīta biedrības kritērijiem

^b Bath ankirozējošā spondilīta slimības aktivitātes indekss

^c Ankirozējošā spondilīta slimības aktivitātes skala

^d vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli

^e n = 91 placebo un n = 87 adalimumabs

^f 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 attiecīgi p < 0,001, < 0,01 un < 0,05 visos adalimumaba un placebo salīdzinājumos

Nemaskētā pagarinājumā pazīmju un simptomu uzlabojums, lietojot adalimumaba terapiju, saglabājās līdz 156. nedēļai.

Iekaisuma inhibīcija

Ar adalimumabu ārstētiem pacientiem saglabājās būtisks iekaisuma pazīmju uzlabojums, ko noteica ar hs-CRP un MRI gan krusta kaula un zarnkaula locītavās, gan mugurkaulā, attiecīgi līdz 156. un 104. nedēļai.

Dzīves kvalitāte un fiziskās funkcijas

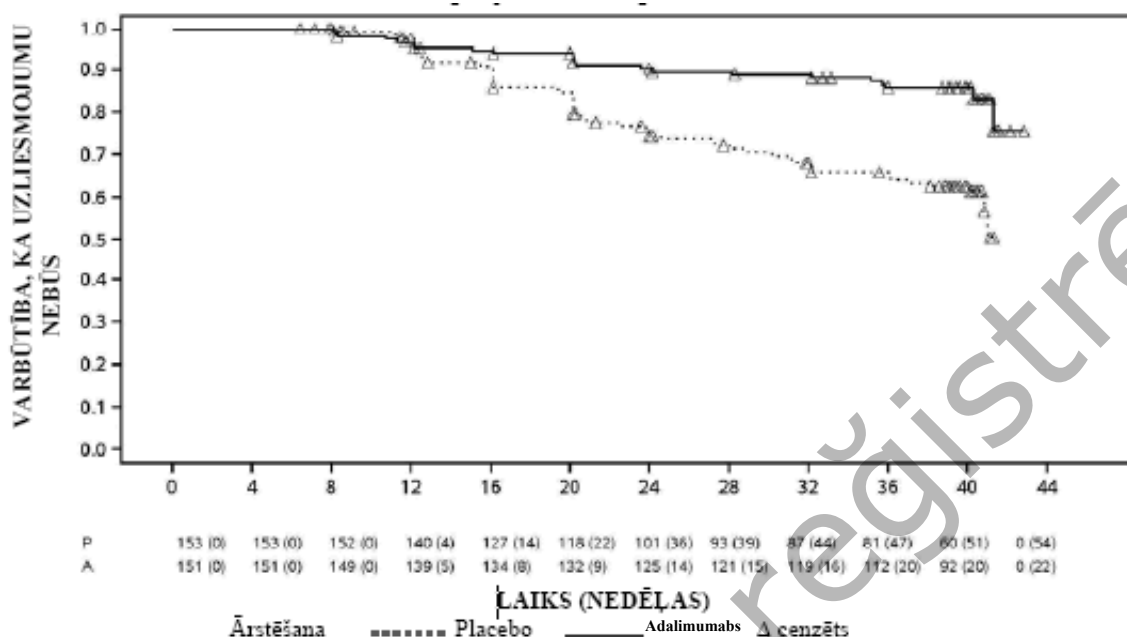
Ar veselību saistīta dzīves kvalitāte un fiziskā aktivitāte tika vērtēta, izmantojot HAQ-S un SF-36 aptaujas anketas. Salīdzinot ar placebo, adalimumabs uzrādīja statistiski nozīmīgi lielāku HAQ-S kopējā punktu skaita un SF-36 fizikālās komponentes punktu skaita (PCS) uzlabošanu no sākotnējā līmeņa līdz 12. nedēļai. Ar veselību saistītais dzīves kvalitātes un fizisko funkciju uzlabojums saglabājās nemaskētajā 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 kontraindikācija NPL lietošanai, iesaistījās pētījuma nr-axSpA II atklātajā periodā, kura laikā viņi 28 nedēļas saņēma 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu. Šiem pacientiem bija arī objektīvas krusta 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, ar placebo kontrolētajā periodā vēl 40 nedēļas saņemtu vai nu turpmāku ārstēšanu ar adalimumabu 40 mg katru otro nedēļu (N=152), vai ar placebo (N=153) (pētījums kopā ilga 68 nedēļas). Pacienti, kuriem dubultmaskētā perioda laikā radās slimības uzliesmojums, varēja saņemt adalimumaba 40 mg glābējterapiju katru otro nedēļu vismaz 12 nedēļas. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija to pacientu procentuālais daudzums, kuriem līdz pētījuma 68. nedēļai nebija slimības uzliesmojuma. Uzliesmojums tika definēts kā ASDAS $\geq 2,1$ divās secīgās vizītēs ar četrus nedēļus starplaiku. To pacientu īpatsvars, kuriem

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: Kaplana-Meijera līkne, kas apkopo laiku līdz slimības uzliesmojumam pētījumā nr-axSpA II



Piezīme: P = Placebo (riska personu skaits (ar uzliesmojumu)); A = adalimumabs (risku 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 atjaunojušies 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 (15. tabula).

15. tabula. Iedarbīguma atbildes reakcija ar placebo kontrolētajā periodā pētījumā nr-axSpA II

Dubultmaskētais periods	Placebo N = 153	Adalimumabs N = 152
Atbildes reakcija 68. nedēļā		
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 Starptautiskās spondiloartrīta biedrības kritēriju vērtējums.

^b Sākumstāvoklis ir definēts kā sākumstāvoklis 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 vērtība attiecīgi $p < 0,001$ un $< 0,01$, visos adalimumabu un placebo salīdzinājumos.

Psoriātiskais artrīts

Divos placebo kontrolētajos pētījumos – PsA pētījumā I un II – adalimumabs pa 40 mg katru otro

nedēļu 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 SMPRL terapiju. Pēc abu pētījumu pabeigšanas 383 pacienti tika iesaistīti atklātā pētījuma pagarinājumā, kurā 40 mg adalimumaba tika ievadīti katru otro nedēļu.

Nelielā pētītā pacientu skaita dēļ nav pietiekamas pieredzes par adalimumaba efektivitāti pacientiem ar ankilozējošajam spondilītam līdzīgu psoriātisko artropātiju.

16. tabula. ACR atbildes reakcija ar placebo kontrolētajos psoriātiskā artrīta pētījumos (pacientu procentuālais 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/A	N/A
ACR 50				
12. nedēļa	4%	36%***	2%	25%***
24. nedēļa	6%	39%***	N/A	N/A
ACR 70				
12. nedēļa	1%	20%***	0%	14%*
24. nedēļa	1%	23%***	N/A	N/A

*** p < 0,001 visiem adalimumaba un placebo salīdzinājumiem

* p < 0,05 visiem adalimumaba un placebo salīdzinājumiem

N/A nav piemērojams

ACR atbildes reakcija PsA pētījumā I gan ar vienlaicīgu metotreksāta terapiju, gan bez tās bija līdzīga. ACR atbildes reakcija atvērta pētījuma pagarinājumā saglabājās līdz 136 nedēļām.

Psoriātiskā artrīta pētījumos tika vērtētas radiogrāfiskās izmaiņas. Roku, plaukstu 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 Sharp skala (mTSS – *modified Total Sharp Score*), 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 ± SN) pārmaiņas $0,8 \pm 2,5$ placebo grupā (24. nedēļā), salīdzinot ar $0,0 \pm 1,9$ (p < 0,001) adalimumaba grupā (48. nedēļā).

84% ar adalimumabu ārstētiem subjektiem, kuriem radiogrāfiski nekonstatēja progresēšanu no terapijas uzsākšanas līdz 48. nedēļai (n = 102), radiogrāfisku progresēšanu nekonstatēja arī 144. terapijas nedēļā. Ar adalimumabu ārstētiem pacientiem konstatēja statistiski ticamu fiziskās funkcijas uzlabošanu no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai, salīdzinot ar placebo, vērtējot pēc HAQ un Saisinātas formas veselības novērtējuma (SF-36). Fiziskās funkcijas uzlabošanās saglabājās atklātā pētījuma pagarinājumā līdz 136 nedēļām.

Psoriāze

Adalimumaba lietošanas drošums un efektivitāte tika pētīta pieaugušiem pacientiem ar hronisku perēkļaino psoriāzi ($\geq 10\%$ BSA iesaiste un Psoriāzes laukuma un smaguma pakāpes indekss (*Psoriasis Area and Severity Index* – PASI) ≥ 12 vai ≥ 10), kuri randomizētos, dubultmaskētos pētījumos bija kandidāti sistēmiskai terapijai vai fototerapijai. 73% Psoriāzes pētījumos I un II 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

perēkļveida psoriāzi un vienlaicīgu plauktu un/vai pēdu psoriāzi, kuri randomizētos, dubultmaskētos pētījumos bija kandidāti sistēmiskai terapijai (Psoriāzes pētījums III).

Psoriāzes pētījumā I (REVEAL) tika vērtēti 1 212 pacienti trijos ārstēšanas periodos. A periodā pacienti saņēma placebo vai adalimumabu 80 mg sākotnējā devā, pēc tam katru otro nedēļu pa 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 adalimumaba katru otro nedēļu. Pacienti, kuriem saglabājās \geq PASI 75 atbildes reakcija 33. nedēļā un sākotnēji bija nejaušināti iedalīti 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 Ārsta vispārējā novērtējuma (ĀVN) punktu skaits bija no “vidēji smaga” (53% iekļauto subjektu) līdz “smagam” (41%) un “ļoti smagam” (6%).

Psoriāzes pētījumā II (CHAMPION) 271 pacientam salīdzināja adalimumaba lietošanas efektivitāti un drošumu 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. 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 “vidēji smagam” (48%), “smagam” (46%) un “ļoti smagam” (6%).

Pacienti, kuri piedalījās visos 2. un 3. fāzes psoriāzes pētījumos, bija piemēroti iekļaušanai atklātā pētījuma pagarinājumā, kurā adalimumabs tika nozīmēts vēl 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 17. un 18. tabulu).

17. tabula. Ps pētījums I (REVEAL) - efektivitātes rezultāti 16. nedēļā

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

^a procentuālais pacientu īpatsvars, kuri sasniedza PASI 75 atbildes reakciju, tika aprēķināts kā pēc centra pielāgotais skaits

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

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

	Placebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Adalimumabs 40 mg katru 2. ned. 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: tīrais/minimālais	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 saņemt placebo, salīdzinot ar 5%, kuri turpināja lietot adalimumabu, $p < 0,001$, bija “adekvātas atbildes reakcijas zudums” (PASI punktu skaits pēc 33. nedēļas un 52. nedēļā vai

pirms tam, 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 vēlāk 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 atklātā pētījuma pagarinājumā. Šiem pacientiem pēc papildus 108 nedēļu atklātas terapijas (kopumā 160 nedēļas) PASI 75 un ĀVN tīrās vai minimālās atbildes reakcijas biežums bija attiecīgi 74,7% un 59,0%. Analīzē, kurā visi pacienti, kas izstājās no pētījuma blakusparādību vai efektivitātes trūkuma dēļ vai kuriem pieauga devas, tika uzskatīti par tādiem, kuriem nav atbildes reakcijas; šiem pacientiem pēc papildus 108 nedēļu atklātas terapijas (kopumā 160 nedēļas) PASI 75 un ĀVN tīrās vai minimālās atbildes reakcijas biežums bija attiecīgi 69,6% un 55,7%.

Atklātā pētījuma pagarinājumā zāļu lietošanas atcelšanas un atkārtotas lietošanas izvērtēšanā kopumā piedalījās 347 stabilas atbildes reakcijas respondenti. Atcelšanas perioda laikā psoriāzes simptomi atkārtojās ar laika mediānu līdz recidīvam („vidēja” vai sliktāka ĀVN samazināšanās) 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 uzsāka atkārtotas terapijas periodu, bija „tīras” vai „minimālas” atbildes reakcija atbilstoši ĀVN, neatkarīgi no tā, vai viņiem bija vai nebija recidīvs, pārtraucot lietošanu (69,1% [123/178] un 88,8% [95/107] attiecīgi pacientiem, kuriem bija recidīvs un pacientiem, kuriem nebija recidīvs, pārtraucot lietošanu). Atkārtotas terapijas laikā tika novērots līdzīgs drošuma profils kā pirms atcelšanas perioda.

Nozīmīga uzlabošanās 16. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli un placebo (pētījums I un II) un MTX (pētījums II), tika pierādīta DDKI (Dermatoloģijas 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 zem 50% dēļ, 26,4% (92/349) un 37,8% (132/349) pacientu sasniedza PASI 75 atbildes reakciju attiecīgi 12. un 24. nedēļā.

Psoriāzes pētījumā III (REACH) 72 pacientiem ar vidēji smagu vai smagu hronisku perēkļveida 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 katru otro nedēļu 40 mg (vienu nedēļu pēc sākotnējās devas) vai placebo 16 nedēļas. 16. nedēļā statistiski būtiski lielāka pacientu daļa, kas saņēma adalimumabu, sasniedza ĀVN atbildes reakciju „tīrs” vai „gandrīz tīrs” uz rokām un/vai pēdām salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo (attiecīgi 30,6%, salīdzinot ar 4,3% [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. Pēc tam sekoja atklāta ārstēšana ar adalimumabu vēl 26 nedēļas. 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 19. tabulu). Adalimumaba lietošana uzlaboja stāvokli pacientiem ar nagu psoriāzi un dažādas pakāpes ādas bojājumiem (BSA ≥ 10% (60% pacientu) un BSA < 10% un ≥ 5% (40% pacientu)).

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

Mērķa kritērijs	16. nedēļa		26. nedēļa		52. nedēļa
	Placebo N = 108	Adalimumabs 40 mg katru 2. ned. N = 109	Placebo N = 108	Adalimumabs 40 mg katru 2. ned. N = 109	Atklāts Adalimumabs 40 mg katru 2. ned. N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F tūrais/minimālais un ≥ 2. pakāpes uzlabošanās (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Procentuālā kopējā roku nagu NAPSI pārmaiņa (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a p < 0,001 adalimumabam, salīdzinot ar placebo

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

Perēklainā psoriāze bērniem

Adalimumaba efektivitāte tika vērtēta randomizētā, dubultklā, kontrolētā pētījumā ar 114 pediatrikajiem pacientiem no 4 gadu vecuma ar smagu hronisku perēklainu psoriāzi (kā noteikts $\bar{A}VN \geq 4$ vai $> 20\%$ BSA iesaiste, vai $> 10\%$ BSA iesaiste ar ļoti bieziem bojājumiem, vai PASI ≥ 20 vai ≥ 10 ar attiecīgu klīnisku sejas, ģenitāliju vai plauktu/pēdu iesaisti), kas netika atbilstoši kontrolēti ar lokālo 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.

20. 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%)
$\bar{A}VN$: tūrais/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 $\bar{A}VN$ „tūro” vai „minimālo” atbildes reakciju, tika pārtraukta ārstēšana līdz 36 nedēļām un tika novērots slimības kontroles zudums (t.i., $\bar{A}VN$ pasliktināšanās vismaz par 2 pakāpēm). Šādiem pacientiem tika atkārtoti 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 $\bar{A}VN$ „tūrā” vai „minimālā” atbildes reakcija 52,6% gadījumu (10 no 19 subjektiem).

Pētījuma atklātajā daļā PASI 75 un $\bar{A}VN$ „tūrās” vai „minimālās” atbildes reakcijas saglabājās vēl papildu 52 nedēļas bez jauniem drošuma atklājumiem.

Hidradenitis suppurativa

Adalimumaba lietošanas drošums un efektivitāte randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos un atklātā pētījuma turpinājumā tika vērtēts pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu līdz smagu *hidradenitis suppurativa* (HS), kuriem ir bijusi nepanesamība, kontrindicētas sistēmiskas antibiotikas vai nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz vismaz 3 mēnešu sistēmisko antibiotiku ārstēšanas kursu. HS-I un HS-II tika iekļauti pacienti, kam bija II vai III *Hurley* stadijas slimība 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 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 adalimumabs 40 mg katru nedēļu, adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu vai placebo). Pacienti, kuri A periodā bija randomizēti, lai saņemtu placebo, B periodā bija nozīmēti saņemt adalimumabu 40 mg 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 nedēļu, sākot ar 4. nedēļu līdz 11. nedēļai. Pētījuma laikā 19,3% no pacientiem turpināja 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 adalimumabs 40 mg katru nedēļu, adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu vai placebo). Pacienti, kuri A periodā bija randomizēti, lai saņemtu placebo, B periodā bija nozīmēti saņemt placebo.

Pacienti, kuri piedalījās HS-I un HS-II pētījumos, bija piemēroti iekļaušanai atklātā pētījuma pagarinājumā, kurā adalimumabs 40 mg tika lietots katru nedēļu. Visā adalimumaba populācijā vidējais iedarbības ilgums bija 762 dienas. Visā triju pētījumu laikā pacienti katru dienu veica ārēju antiseptisku apstrādi.

Klīniskā atbildes reakcija

Iekaisuma bojājumu samazināšanās, abscesu un sulojošu fistulu pasliktināšanās novēršana tika novērtēta, izmantojot *Hidradenitis suppurativa* klīnisko atbildes reakciju (*HiSCR*; abscesu un iekaisuma mezglu skaita samazināšanās vismaz par 50% bez abscesu un sulojošu fistulu skaita palielināšanās, salīdzinot ar sākumstāvokli). Ar HS saistītu ādas sāpju samazināšanās tika novērtēta, izmantojot Skaitliskā novērtējuma skalu pacientiem, kuriem, iesaistoties pētījumā, sākotnējā stāvokļa novērtējums bija 3 punkti vai vairāk no 11 punktu skalas.

Nozīmīgi lielāks pacientu skaits, kuri tika ārstēti ar adalimumabu, sasniedza *HiSCR* 12. nedēļā, salīdzinot ar placebo. HS-II pētījuma 12. nedēļā nozīmīgi lielāks pacientu skaits piedzīvoja klīniski nozīmīgu ar HS saistītu ādas sāpju samazināšanos (skatīt 21. tabulā). Pirmo 12 ārstēšanas nedēļu laikā pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu, nozīmīgi samazinājās slimības uzliesmojuma risks.

21. tabula. Efektivitātes rezultāti pēc 12 nedēļām, HS pētījumi 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, salīdzinot ar placebo

^a starp visiem randomizētiem pacientiem

^b starp pacientiem ar HS saistītu ādas sāpju sākumstāvokļa novērtējumu ≥ 3 , izmantojot Skaitliskā novērtējuma skalu 0 - 10; 0 = nav ādas sāpju, 10 = vissāpīgākās ādas sāpes, kādas var vien iedomāties

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

Pēc 12 nedēļām, salīdzinot ar sākuma stāvokli, lielāks uzlabojums salīdzinājumā ar placebo grupu tika novērots ar ādas veselības stāvokli saistītajā dzīves kvalitātē, mērot to pēc Dermatoloģijas dzīves kvalitātes indeksa (*Dermatology Life Quality Index (DLQI)*); pētījumos HS-I un HS-II), globālajā pacientu apmierinātībā ar medikamentozu ārstēšanu, izmantojot Anketu par apmierinātību ar ārstēšanas zālēm (*Treatment Satisfaction Questionnaire (TSQM)*); pētījumos HS-I un HS-II), un fiziskajā veselībā, izmantojot fizikālās komponentes punktu skaita rādītājus SF-36 (pētījums HS-I).

Pacientiem, kuriem 12. nedēļā novēroja vismaz daļēju atbildes reakciju uz adalimumabu 40 mg katru nedēļu, *HiSCR* rādītājs pēc 36 nedēļām bija augstāks tiem pacientiem, kuri turpināja lietot adalimumabu katru nedēļu, salīdzinot ar tiem, kuriem lietošanas biežums tika samazināts līdz katrai otrai nedēļai vai kuriem ārstēšana tika pārtraukta (skatīt 22. tabulā).

22. tabula. Pacientu īpatsvars^a, kas sasniedza *HiSCR*^b pēc 24 un 36 nedēļām un pēc ārstēšanas izmaiņām 12. nedēļā no adalimumaba lietošanas 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, kuriem pēc 12 nedēļām novēroja vismaz daļēju atbildes reakciju uz ārstēšanu ar adalimumabu 40 mg katru nedēļu

^b pacienti, kas atbilda protokolā norādītajiem kritērijiem par atbildes reakcijas zudumu vai bez uzlabojumiem, tika izslēgti no pētījumiem un tika uzskaitīti kā pacienti bez atbildes reakcijas

Pacientiem, kuriem pēc 12. nedēļām novēroja vismaz daļēju atbildes reakciju uz adalimumabu 40 mg katru nedēļu, *HiSCR* rādītājs pēc 48 nedēļām bija 68,3% un pēc 96 nedēļām – 65,1%. Ilgstošāka ārstēšana ar adalimumabu, lietojot 40 mg nedēļā 96 nedēļas, jaunus secinājumus par drošumu nesniedza.

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

Hidradenitis suppurativa pusaudžiem

Adalimumaba klīniskie pētījumi pusaudžu vecuma pacientiem ar HS nav veikti. Adalimumaba efektivitāte, lietojot pusaudžu vecuma HS pacientu ārstēšanai, tiek paredzēta, ņemot vērā pierādīto efektivitāti un kopējās iedarbības un atbildes reakcijas saistību pieaugušiem HS pacientiem, kā arī ticamību, 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 pacientu populācijā pamatojas uz adalimumaba lietošanas drošuma raksturojumu visu indikāciju gadījumā gan pieaugušajiem, gan pediatrikajiem pacientiem, lietojot devas tikpat bieži vai biežāk (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Krona slimība

Adalimumaba lietošanas drošums un efektivitāte randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos tika vērtēta vairāk nekā 1 500 pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu Krona slimību (Krona slimības aktivitātes indekss (CDAI) ≥ 220 un ≤ 450). Bija atļauta vienlaicīga stabila 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 – CD pētījumā I (CLASSIC I) un CD pētījumā II (GAIN). CD pētījumā I 299 TNF antagonistus iepriekš nelietojuši pacienti tika nejaušināti iedalīti 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. CD pētījumā II 325 pacienti, kuriem bija izzudusi atbildes reakcija vai kuriem bija infliksimaba nepanesamība, tika nejaušināti iedalīti, lai saņemtu vai nu 160 mg adalimumaba 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 CD pētījumā III (CHARM). CD pētījumā III 854 pacienti atklāti saņēma 80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā. 4. nedēļā pacienti tika nejaušināti iedalīti, lai saņemtu 40 mg katru otro nedēļu, 40 mg katru nedēļu 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.

CD pētījumā I un CD pētījumā II remisijas indukcija un atbildes reakcijas raksturlielumi parādīti 23. tabulā.

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

	CD pētījums I: Infliksimabu iepriekš nesaņēmuši pacienti			CD 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 adalimumabam un placebo.

* $p < 0,001$

** $p < 0,01$

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

CD 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 saglabāšanās un atbildes reakcijas raksturlielumi parādīti 24. tabulā. Klīniskās remisijas rezultāti saglabājās relatīvi nemainīgi neatkarīgi no iepriekšējās ārstēšanas ar TNF-antagonistu.

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

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

	Placebo	40 mg adalimumaba katru otro nedēļu	40 mg adalimumaba katru nedēļu
26. nedēļa	N = 170	N = 172	N = 157
Klīniska remisija	17%	40%*	47%*
Klīniska atbildes reakcija (CR-100)	27%	52%*	52%*
Pacienti ar bezsteroidu remisiju \geq 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 ar bezsteroidu remisiju \geq 90 dienas ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* $p < 0,001$ adalimumabs, salīdzinot ar placebo sapārotiem attiecības salīdzinājumiem

** $p < 0,02$ adalimumabs, salīdzinot ar placebo sapārotiem attiecības salīdzinājumiem

^a no tiem, kuri saņēma kortikosteroīdus sākotnēji

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 bijusi atbildes reakcija, 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 CD pētījuma I un 272/777 pacienti no CD pētījuma II un III tika novēroti vismaz 3 gadus atklātā adalimumaba terapijas pētījumā. Attiecīgi 88 un 189 pacientiem turpinājās klīniskā remisija. Klīniskā atbildes reakcija (CR-100) saglabājās attiecīgi 102 un 233 pacientiem.

Dzīves kvalitāte

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

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 tradicionālajai 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 saņemot vai nu mazas devas, vai standarta devas balstterapijas shēmu, kā parādīts 25. tabulā.

25. 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 26. tabulā. Kortikosteroīdu vai imūnmodulatoru lietošanas pārtraukšanas biežums parādīts 27. tabulā.

26. tabula. Pediatrikais 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

* p vērtība standarta devas un mazas devas salīdzinājumam

27. 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 vērtība ¹
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 p vērtība standarta devas un mazas devas salīdzinājumam

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 pēc sākotnējās vizītes

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

Abās ārstēšanas grupās novēroja arī statistiski un klīniski nozīmīgu dzīves kvalitātes raksturlielumu (arī IMPACT III) uzlabošanās, 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 74,0% pacientu jeb 37 no 50 pētījumā palikušajiem pacientiem turpinājās klīniska remisija, un 92,0% pacientu jeb 46 no 50 pacientiem, vērtējot pēc Bērnū Krona slimības aktivitātes indeksa (BKSAI), turpinājās klīniska atbildes reakcija.

Čūlainais kolīts

Adalimumaba vairāku devu lietošanas drošums un efektivitāte tika novērtēta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās pieauguši pacienti ar vidēji smagu līdz smagu čūlaino kolītu (Meijo indekss 6 līdz 12; endoskopijas apakšrezultāts 2 līdz 3).

UC-I pētījumā 390 TNF-antagonistus iepriekš nelietojuši pacienti tika nejaušināti iedalīti, lai saņemtu placebo 0. un 2. nedēļā, 160 mg adalimumaba 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā vai 80 mg adalimumaba 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā. Pēc 2. nedēļas abu grupu pacienti saņēma 40 mg katru otro nedēļu. Klīniskā remisija (definēta kā Meijo indekss ≤ 2 , un neviens no apakšrezultātiem nav > 1) tika vērtēta 8. nedēļā.

UC-II pētījumā 248 pacienti saņēma 160 mg adalimumaba 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, salīdzinot ar placebo, klīnisku remisiju 8. nedēļā sasniedza statistiski ticami lielākos procentos, UC-I pētījumā (attiecīgi 18%, salīdzinot ar 9%, $p = 0,031$) un UC-II pētījumā (attiecīgi 17%, salīdzinot ar 9%, $p = 0,019$). UC-II pētījumā no tiem, kuri ārstēti ar adalimumabu un sasniedza remisiju 8. nedēļā, 52. nedēļā remisijā bija 21/41 (51%).

Rezultāti no vispārējās UC-II pētījuma populācijas parādīti 28. tabulā.

28. tabula. Klīniskā atbildes reakcija, remisija un gļotādas atveseļošanās UC-II pētījumā (procentuālais pacientu īpatsvars)

	Placebo	Adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu
52. nedēļa	N = 246	N = 248
Klīniskā atbilde	18%	30%*
Klīniska remisija	9%	17%*
Gļotādas atveseļošanās	15%	25%*
Remisija bez steroīdiem ≥ 90 dienas ^a	6%	13%*
	(N = 140)	(N = 150)
8. nedēļa un 52. nedēļa		
Ilgstoša klīniskā atbilde	12%	24%**
Ilgstoša klīniska remisija	4%	8%*
Ilgstoša gļotādas atveseļošanās	11%	19%*

Klīniskā remisija ir Meijo indekss ≤ 2 bez apakšrezultāta > 1 .

Klīniskā atbilde ir sākotnējā Meijo indeksa samazinājums par ≥ 3 punktiem un $\geq 30\%$ plus rektālās asiņošanas apakšrezultāta [RBS] samazinājums ≥ 1 vai absolūtais RBS ir 0 vai 1.

* $p < 0,05$ adalimumabs, salīdzinot ar placebo sapārotiem attiecības salīdzinājumiem

** $p < 0,001$ adalimumabs, salīdzinot ar placebo sapārotiem attiecības salīdzinājumiem

^a no tiem, kuri saņēma kortikosteroidus sākotnēji

No tiem pacientiem, kuriem bija atbildes reakcija 8. nedēļā, 52. nedēļā 47% bija atbildes reakcija, 29% bija remisija, 41% bija gļotādas atveseļošanās un 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 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.

Pacientiem no pētījumiem UC-I un UC-II bija iespēja iesaistīties atklātā ilgtermiņa pētījuma pagarinājumā (UC-III). Atbilstoši daļējam Meijo indeksam 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 uz vienu pacientgadu placebo grupā, un attiecīgi ar čūlaino kolītu saistīto hospitalizāciju skaits bija 0,12 uz vienu pacientgadu, salīdzinot ar 0,22 uz vienu pacientgadu.

Dzīves kvalitāte

Pētījumā UC-II, adalimumaba terapijas rezultātā uzlabojās iekaisīgas zarnu slimības aptaujas (IBDQ) punktu skaits.

Uveīts

Divos nejausinātos, 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 adalimumabu sākotnējā devā 80 mg ar sekojošu 40 mg devu katru otro nedēļu 1 nedēļu pēc sākotnējās devas. Tika pieļauta 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 vērtēja 226 pacientus ar neaktīvu uveītu, kuriem slimības kontrolei bija nepieciešama pastāvīga pamatterapija ar kortikosteroīdiem (perorāls prednizons 10 - 35 mg/dienā) ar sekojošu obligātu pakāpenisku devas samazināšanu un pilnīgu kortikosteroīdu lietošanas pārtraukšanu 19. nedēļā.

Primārais efektivitātes 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 (SKA) pakāpes un vislabāk koriģētā redzes asuma (VKRA).

Klīniskā atbildes reakcija

Abu klīnisko pētījumu rezultāti demonstrēja statistiski nozīmīgu terapijas neveiksmes riska samazināšanos pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo (skatīt 29. tabulu). Abos pētījumos konstatēja agrīnu un stabilu adalimumaba ietekmi attiecībā uz terapijas neveiksmi, salīdzinot ar placebo (skatīt 2. attēlu).

29. 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

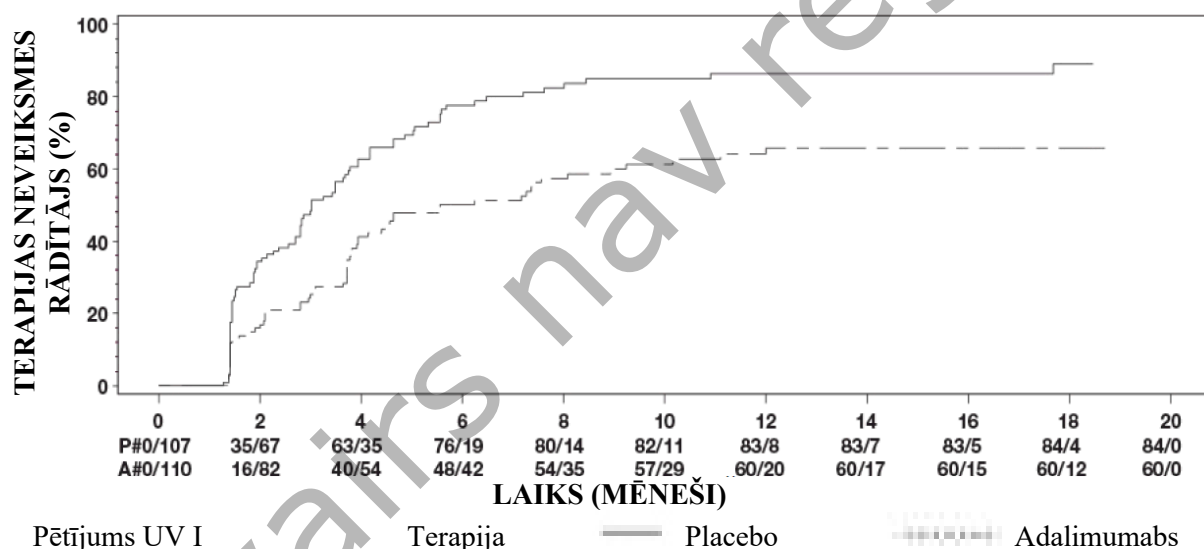
Piezīme: terapijas neveiksme 6. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV I), vai 2. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV II) tika uzskaitīts kā notikums. Izslēgšana no pētījuma citu iemeslu dēļ nekā terapijas neveiksme tika cenzēta izslēgšanas laikā.

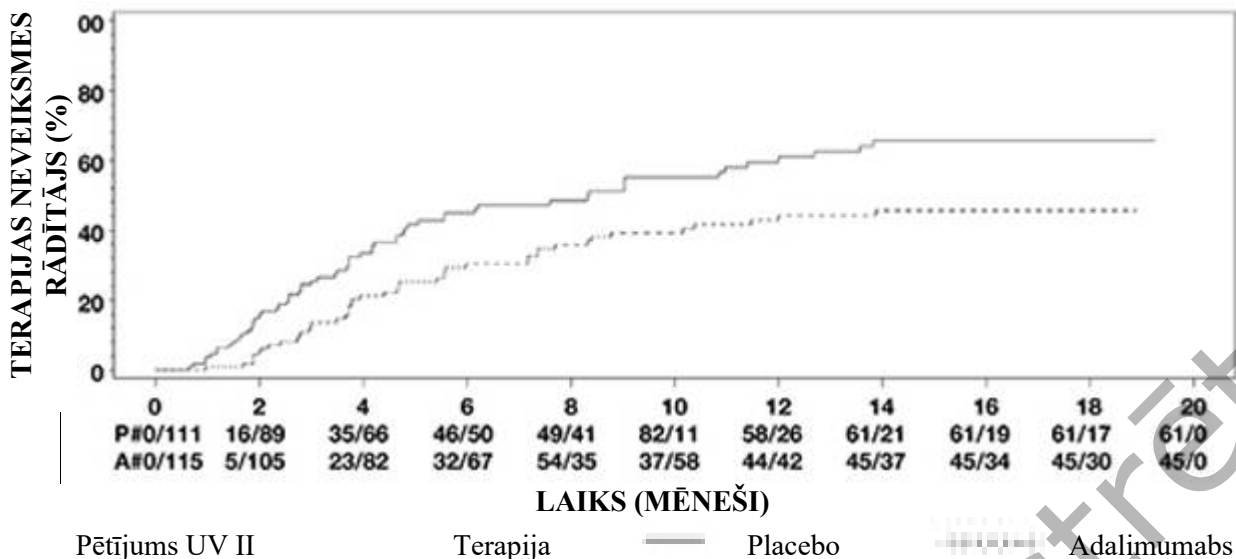
^a adalimumaba un placebo RA no proporcionālas riska regresijas, kur ārstēšana ir faktors

^b divpusēja p vērtība no log rank testa

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

2. attēls. Kaplan-Meier līknes, 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/riska personu skaits); A# = adalimumabs (notikumu skaits/riska personu skaits).

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

No 417 personām, kas tika iekļautas pētījumu UV I un UV II nekontrolētajos ilgstošajos pagarinājumos, 46 personas tika atzītas par nepiemērotām (piemēram, tādēļ, ka šīm personām diabētiskas retinopātijas dēļ vai pēc kataraktas operācijas, vai vitrektomijas radās komplikācijas) un izslēgtas no efektivitātes primārās analīzes. No 371 palikušā pacienta 276 vērtējamie pacienti saņēma 78 nedēļas ilgu nemaskētu ārstēšanu ar adalimumabu. Saskaņā ar novēroto datu principu, 222 pacientiem (80,4%) bija iestājusies remisija (nebija aktīvu iekaisīgu bojājumu, AC šūnu pakāpe $\leq 0,5+$, VH pakāpe $\leq 0,5+$), vienlaikus lietojot $\leq 7,5$ mg steroīdu dienas devas, un 184 pacientiem (66,7%) bija iestājusies remisija bez steroīdu lietošanas. 78. nedēļā 88,4% acu labākais koriģētais redzes asums (BCVA) bija vai nu uzlabojies vai palicis nemainīgs (pēc pasliktināšanās par < 5 zīmēm). No pacientiem, kas dalību pētījumā pārtrauca pirms 78. nedēļas, ar 11% pacientu tas notika nevēlamo blakusparādību dēļ, un 5% pacientu – nepietiekamas adalimumaba izraisītas atbildreakcijas 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 ticamas 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, perifērās redzes un redzes tuvumā apakšgrupās pētījumā UV II.

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 neinfekciозs 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)

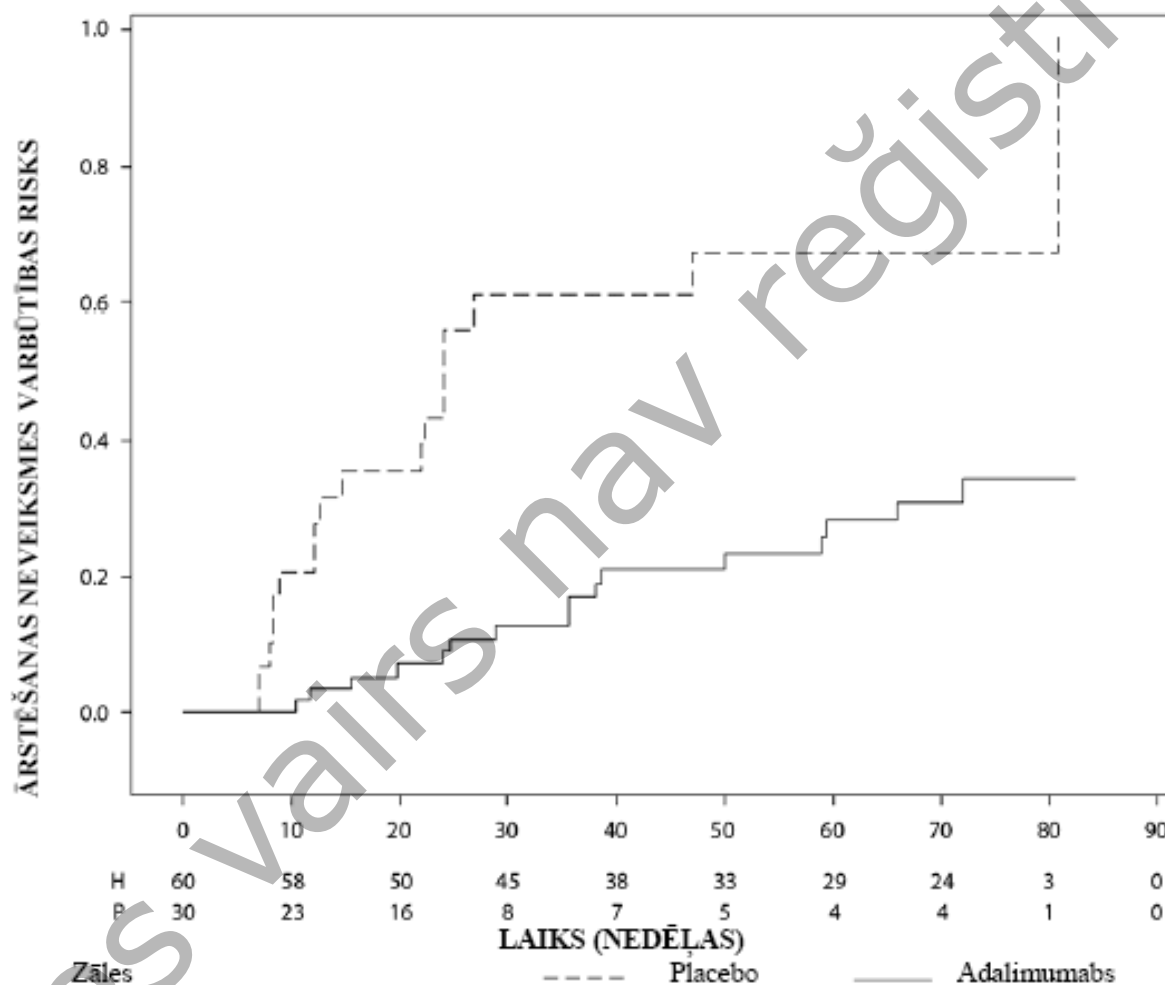
Primārais vērtēšanas kritērijs bija “laiks līdz ārstēšanas neveiksmei”. Ārstēšanas neveiksmi raksturojošie faktori bija acu iekaisuma pastiprināšanās vai ilgstoša stāvokļa neuzlabošanās, stāvokļa

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 3. attēlu, saskaņā ar *Log rank* testu p vērtība ir $< 0,0001$). Laika mediāna līdz ārstēšanas neveiksmei bija 24,1 nedēļa placebo saņēmušajiem 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 likne, kas raksturo laiku līdz ārstēšanas neveiksmei pētījumā par uveītu bērniem



Piebilde. P – placebo (riskam pakļauto pacientu skaits); H – ADALIMUMABS (riskam pakļauto pacientu skaits).

Imūngenitāte

Adalimumaba terapijas laikā 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

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt adalimumaba pētījumu rezultātus vienā vai vairākās pediatriiskās populācijas apakšgrupās čūlainā kolīta gadījumā, informāciju par lietošanu bērniem

skatīt 4.2. apakšpunktā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās un izkliede

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, ir 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 pusperiods bija aptuveni divas nedēļas. Adalimumaba koncentrācija sinoviālā šķīdumā 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 minimālā koncentrācija līdzsvara stāvoklī 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 minimālā koncentrācija līdzsvara stāvoklī serumā palielinājās apmēram proporcionāli devai.

Pēc 24 mg/m² (maksimāli līdz 40 mg) devas subkutānas ievadīšanas katru otro nedēļu 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 vienlaikus metotreksāta un 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7% CV), vienlaikus lietojot metotreksātu.

Pacientiem ar poliartikulāro JIA, kas bija vecumā no 2 līdz < 4 gadiem vai 4 gadus veci un vecāki 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 vienlaikus metotreksāta un 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2% CV), vienlaikus lietojot metotreksātu.

Pēc 24 mg/m² (maksimāli līdz 40 mg) lietošanas subkutāni katru otro nedēļu ar entezītu saistīta artrīta pacientiem 6 - 17 gadu vecumā vidējā minimālā adalimumaba koncentrācija serumā līdzsvara stāvoklī (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 pa 40 mg katru otro nedēļu monoterapijā, vidējā minimālā līdzsvara koncentrācija bija 5 µg/ml.

Pēc 0,8 mg/kg (maksimāli līdz 40 mg) lietošanas subkutāni katru otro nedēļu pediatriskajiem pacientiem ar hronisku perēkļaino psoriāzi, vidējā ± SN zemākā adalimumaba līdzsvara koncentrācija bija aptuveni 7,4 ± 5,8 µg/ml (79% CV).

Pieaugušiem pacientiem ar *hidradenitis suppurativa* (HS), lietojot adalimumaba devu 160 mg 0. nedēļā, un pēc tam 2. nedēļā 80 mg adalimumaba, minimālā adalimumaba koncentrācija serumā aptuveni 7 līdz 8 µg/ml tika sasniegta 2. un 4. nedēļā. Vidējā minimālā koncentrācija serumā līdzsvara stāvoklī no 12. nedēļas līdz 36. nedēļai bija aptuveni 8 līdz 10 µg/ml, saņemot ārstēšanu ar adalimumabu 40 mg katru nedēļu.

Adalimumaba iedarbība pusaudžu vecuma HS pacientiem tika paredzēta, izmantojot populācijas farmakokinētikas modelēšanu un simulāciju, kas pamatota ar farmakokinētikas datiem citām indikācijām (psoriāze bērniem, juvenīlais idiopātiskais artrīts, Krona slimība bērniem un ar entezītu

saistīts artrīts) citiem bērnu vecuma pacientiem. Ieteicamā devu lietošanas shēma pusaudžiem ar HS ir 40 mg katru otro nedēļu. Tā kā adalimumaba iedarbību var ietekmēt ķermeņa masa, pusaudži ar lielāku ķermeņa masu un nepietiekamu atbildes reakciju var gūt labumu, saņemot pieaugušajiem ieteikto 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, minimālā 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, minimālā adalimumaba koncentrācija serumā indukcijas periodā bija aptuveni 12 µg/ml. Pacientiem ar Krona slimību, kuri kā balstdevu saņēma 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu, konstatētais vidējais līdzsvara stāvokļa minimālais līmenis bija aptuveni 7 µg/ml.

Bērnu vecuma 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 nejaušināti iedalīti attiecībā 1 : 1, lai saņemtu vai nu standarta devu (40/20 mg reizi 2 ned.), vai mazu devu (20/10 mg reizi 2 ned.), balstterapijas grupās atkarībā no ķermeņa masas. Ceturtajā nedēļā sasniegtā vidējā (\pm SN) adalimumaba minimālā 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 nejaušināti iedalīto terapiju, vidējā (\pm SN) adalimumaba minimālā 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. Vidējā minimālā koncentrācija pacientiem, kas turpināja saņemt ārstēšanu ar adalimumabu reizi 2 nedēļās 52 nedēļas, saglabājās. Pacientiem, kam deva tika palielināta no ievadīšanas reizi 2 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).

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 adalimumaba katru otro nedēļu, konstatētais vidējais līdzsvara stāvokļa minimālais līmenis bija aptuveni 8 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 pediatrikajiem pacientiem (bērniem, kam ir psoriāze, juvenils idiopātisks artrīts, Krona slimība un ar entezītu saistīts artrīts). Nav pieejami klīniski dati par piesātinošās devas izmantošanu bērniem līdz sešu gadu vecumam. 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).

Iedarbības intensitātes un atbildes reakcijas sakarība pediatrikajā populācijā

Pamatojoties uz klīnisko pētījumu datiem par 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 (EC_{50}), bija 3 µg/ml (95% TI 1-6 µg/ml).

Sakarība starp adalimumaba koncentrāciju un efektivitāti bērniem ar smagu hronisku perēkļainu psoriāzi ir noteikta attiecīgi saistībā ar PASI 75 un minimālu slimību vai slimības neesamību pēc ārsta kopējā novērtējuma. PASI 75 un minimālas slimības vai slimības neesamības (pēc ārsta kopējā novērtējuma) sastopamība palielinājās, 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 1 300 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 vai nieru darbības traucējumi

Adalimumabs nav pētīts pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par vienreizēju devu toksicitāti, 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, standarta fertilitātes un postnatālās toksicitātes vērtējumi ar adalimumabu nav 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

Nātrija acetāta trihidrāts
Etiķskābe, ledus
Trehalozes dihidrāts
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

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

Atsevišķu Cyltezo pilnšļirci/pildspalvveida pilnšļirci var uzglabāt līdz 14 dienām, nepārsniedzot maksimālo 25°C temperatūru. Pilnšļirce/pildspalvveida pilnšļirce jāstargā no gaismas un jāiznīcina, ja netiek izlietota 14 dienu laikā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Cyltezo 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Cyltezo 40 mg šķīdums injekcijām vienreizējas lietošanas pilnšļircē (I tipa stikls) ar virzuļa aizbāzni (butila gumija) un adatu ar vāciņu (ārējā daļa izgatavota no plastmasas materiāla un iekšējā daļa – no elastomēra, kas satur lateksu).

Iepakojumi:

- 1 pilnšļircē (0,8 ml sterila šķīduma) blisterī, ar 2 spirta salvetēm.
- 2 pilnšļircēs (0,8 ml sterila šķīduma), katra blisterī, ar 2 spirta salvetēm.
- 4 pilnšļircēs (0,8 ml sterila šķīduma), katra blisterī, ar 4 spirta salvetēm.
- 6 pilnšļircēs (0,8 ml sterila šķīduma), katra blisterī, ar 6 spirta salvetēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Cyltezo 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

Cyltezo 40 mg šķīdums injekcijām pacienta lietošanai paredzētā vienreizējas lietošanas pildspalvveida pilnšļircē, kas satur pilnšļirci. Pildspalvveida pilnšļircē ievietotā pilnšļircē ir izgatavota no I tipa stikla ar virzuļa aizbāzni (butila gumija) un adatu ar vāciņu (ārējā daļa izgatavota no plastmasas materiāla un iekšējā daļa – no elastomēra, kas satur lateksu).

Iepakojumi:

- 1 pildspalvveida pilnšļircē (0,8 ml sterila šķīduma) blisterī, ar 2 spirta salvetēm.
- 2 pildspalvveida pilnšļircēs (0,8 ml sterila šķīduma), katra blisterī, ar 2 spirta salvetēm.
- 4 pildspalvveida pilnšļircēs (0,8 ml sterila šķīduma), katra blisterī, ar 4 spirta salvetēm.
- 6 pildspalvveida pilnšļircēs (0,8 ml sterila šķīduma), katra blisterī, ar 6 spirta salvetēm.

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Cyltezo 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

EU/1/17/1240/001
EU/1/17/1240/002
EU/1/17/1240/003
EU/1/17/1240/004

Cyltezo 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

EU/1/17/1240/005
EU/1/17/1240/006
EU/1/17/1240/007
EU/1/17/1240/008

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 10 novembris 2017

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

Zāles vairs nav reģistrētas

II PIELIKUMS

- A. **BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I)
UN RAŽOTĀJS(-I), 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(-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

Boehringer Ingelheim Fremont, Inc.
6701 Kaiser Drive
Fremont, CA 94555
Amerikas Savienotās Valstis

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
88397 Biberach an der Riss
VĀCIJA

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**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces 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

Pirms Cyltezo tirdzniecības uzsākšanas katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam jāvienojas ar valsts kompetento iestādi par izglītojošās programmas saturu un formātu, tai skaitā saziņas līdzekļiem, izplatīšanas kārtību, kā arī jebkuriem citiem programmas aspektiem.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kurā Cyltezo ir pieejams tirdzniecībā, visiem veselības aprūpes speciālistiem, kuri var izrakstīt Cyltezo, ir izsniegti šādi izglītojošie materiāli:

- izglītojošais materiāls ārstam;
- informācija pacientam.

Izglītojošā materiālā ārstam jābūt iekļautam:

- zāļu aprakstam;
- norādījumiem veselības aprūpes speciālistiem;
- pacienta brīdinājuma kartei.

Norādījumos veselības aprūpes speciālistiem jābūt iekļautiem šādiem galvenajiem elementiem:

- būtiskai informācijai par drošuma apsvērumiem attiecībā uz nopietnām infekcijām, sepsi, tuberkulozi un oportūnistiskām infekcijām, sastrēguma sirds mazspēju, demielinizējošiem traucējumiem, ļaundabīgiem audzējiem, kuru novēršanā jāizmanto papildu riska mazināšanas pasākumi (piemēram, nopietnība, smagums, biežums, iestāšanās laiks, nevēlamās blakusparādības atgriezeniskums).

Pacienta brīdinājuma kartē jābūt iekļautai šādai pamatinformācijai:

- brīdinājumam veselības aprūpes speciālistiem, kuri jebkurā laikā, tai skaitā ārkārtas situācijās, ārstē pacientu, par to, ka pacients lieto Cyltezo;
- informācijai, ka Cyltezo terapija var palielināt nopietnu infekciju, sepses, tuberkulozes un oportūnistisku infekciju, sastrēguma sirds mazspējas, demielinizējošu traucējumu, ļaundabīgu audzēju risku;
- pazīmēm vai simptomiem, kas liecina par risku drošībai, un kādās situācijās jāvēršas pēc palīdzības pie veselības aprūpes speciālista;
- zāļu izrakstītāja kontaktinformācijai.

Informācijas materiālos pacientam jābūt iekļautai:

lietošanas instrukcijai pacientam.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cyltezo 40 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē
adalimumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS (-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena 0,8 ml pilnšīrce satur 40 mg adalimumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija acetāta trihidrāts, ledus etiķskābe, trehalozes dihidrāts, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām. Šīrces adatas vāciņš satur dabisko kaučuku (lateksu). Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 pilnšīrce

2 spirta salvetes

2 pilnšīrces

2 spirta salvetes

4 pilnšīrces

4 spirta salvetes

6 pilnšīrces

6 spirta salvetes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai

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

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C). Nesasaldēt.

Šļirci uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Šļircēs uzglabāt 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**

Boehringer Ingelheim International GmbH

D-55216 Ingelheim am Rhein

Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1240/001 1 pilnšļirce

EU/1/17/1240/002 2 pilnšļirces

EU/1/17/1240/003 4 pilnšļirces

EU/1/17/1240/004 6 pilnšļirces

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Cyltezo

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cyltezo 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
adalimumabum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Boehringer Ingelheim International GmbH

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Uzglabāšanas nosacījumus skatīt lietošanas instrukcija.
Tikai vienai lietošanas reizei.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
ŠĻIRCES MARĶĒJUMS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Cyltezo 40 mg injekcija
adalimumabum
Subkutānai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cyltezo 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
adalimumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena 0,8 ml pildspalvveida pilnšļirce satur 40 mg adalimumaba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija acetāta trihidrāts, ledus etiķskābe, trehalozes dihidrāts, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām. Šļircēs adatas vāciņš satur dabisko kaučuku (lateksu). Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 pildspalvveida pilnšļirce

2 spirta salvetes

2 pildspalvveida pilnšļircēs

2 spirta salvetes

4 pildspalvveida pilnšļircēs

4 spirta salvetes

6 pildspalvveida pilnšļircēs

6 spirta salvetes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai

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

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C). Nesasaldēt.

Pildspalvveida pilnšļirci uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pildspalvveida pilnšļirces uzglabāt 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**

Boehringer Ingelheim International GmbH

D-55216 Ingelheim am Rhein

Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1240/005 1 pildspalvveida pilnšļirce

EU/1/17/1240/006 2 pildspalvveida pilnšļirces

EU/1/17/1240/007 4 pildspalvveida pilnšļirces

EU/1/17/1240/008 6 pildspalvveida pilnšļirces

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Cyltezo

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cyltezo 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
adalimumabum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Boehringer Ingelheim International GmbH

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Uzglabāšanas nosacījumus skatīt lietošanas instrukcija.
Tikai vienai lietošanas reizei.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILDSPALVVEIDA PILNŠLIRCES MARKĒJUMS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Cyltezo 40 mg injekcija
adalimumabum
Subkutānai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Cyltezo 40 mg šķīdums injekcijām pilnšīrce Adalimumabum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

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 brīdinājuma kartīti, kas satur svarīgu informāciju par drošu lietošanu, ar ko Jums jāiepazīstas pirms Cyltezo lietošanas un ārstēšanās laikā ar Cyltezo. Glabājiet pie sevis šo Pacienta brīdinājuma kartīti.
- 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 Cyltezo un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Cyltezo lietošanas
3. Kā lietot Cyltezo
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Cyltezo
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Lietošanas norādījumi

1. Kas ir Cyltezo un kādam nolūkam to lieto

Cyltezo satur aktīvo vielu adalimumabu – zāles, kas iedarbojas uz Jūsu ķermeņa imūno (aizsardzības) sistēmu.

Cyltezo paredzēts turpmāk minēto iekaisuma slimību ārstēšanai:

- reimatoīdais artrīts;
- poliarikulārais juvenīlais idiopātiskais artrīts;
- ar entezītu saistīts artrīts;
- ankilozējošais spondilīts;
- aksiālais spondiloartrīts bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma;
- psoriātiskais artrīts;
- psoriāze;
- *hidradenitis suppurativa*;
- Krona slimība;
- čūlainais kolīts un
- neinfekciozs uveīts.

Cyltezo aktīvā viela, adalimumabs, ir monoklonāla antivielas. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas piesaistās konkrētai mērķa vietai.

Adalimumaba mērķa vieta ir olbaltumviela, ko sauc par „audzēja nekrozes faktoru” (TNF α), kas iepriekš minēto iekaisuma slimību gadījumā ir palielinātā daudzumā. Piesaistoties TNF α , Cyltezo samazina iekaisuma procesu šo slimību gadījumā.

Reimatoīdais artrīts

Reimatoīdais artrīts ir iekaisīga locītavu slimība.

Cyltezo lieto, lai ārstētu reimatoīdo artrītu pieaugušiem. Ja Jums ir vidēji smags vai smagas aktīvs reimatoīdais artrīts, Jums vispirms var nozīmēt citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksātu. Ja šīs zāles nepalīdzēs pietiekami labi, lai ārstētu reimatoīdo artrītu, Jums tiks dots Cyltezo.

Cyltezo var lietot, arī lai ārstētu smagu, aktīvu un progresējošu reimatoīdo artrītu, kad iepriekš nav veikta ārstēšana ar metotreksātu.

Cyltezo var aizkavēt slimības izraisīto locītavu skrimšļu un kaulu bojājumu attīstību un uzlabot locītavu fiziskās funkcijas.

Parasti Cyltezo lieto kopā ar metotreksātu. Ja Jūsu ārsts uzskata, ka metotreksāts nav piemērots, Cyltezo var lietot vienu pašu.

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts un ar entezītu saistīts artrīts

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts un ar entezītu saistīts artrīts ir iekaisīga locītavu slimība, kas parasti parādās bērnībā.

Cyltezo lieto, lai ārstētu poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu bērniem un pusaudžiem vecumā no 2 līdz 17 gadiem un ar entezītu saistīta artrītu bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem. Vispirms pacientiem dos citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksātu. Ja šīs zāles nepalīdzēs pietiekami labi, pacientiem poliartikulārā juvenīlā idiopātiskā artrīta vai ar entezītu saistīta artrīta ārstēšanai dos Cyltezo.

Ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma

Ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma ir mugurkaula iekaisuma slimība.

Cyltezo lieto, lai ārstētu ankilozējošu spondilītu un aksiālu spondiloartrītu bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma pieaugušiem. Ja Jums ir ankilozējošais spondilīts vai aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma, vispirms Jūs saņemsiet citas zāles. Ja šīs zāles nepalīdzēs pietiekami labi, Jums dos Cyltezo, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

Psoriātiskais artrīts

Psoriātiskais artrīts ir locītavu iekaisuma slimība, kas saistīta ar psoriāzi.

Cyltezo lieto, lai ārstētu psoriātisku artrītu pieaugušiem. Cyltezo var palēnināt slimības izraisīto skrimšļa un locītavu kaulu bojāšanos un uzlabo fiziskās funkcijas.

Perēkļainā psoriāze pieaugušajiem un bērniem

Perēkļainā psoriāze ir iekaisuma ādas slimība, kam raksturīgi sārti, plēkšņaini, sabiezējuši ādas plankumi, kas pārklāti ar sudraboti baltām zvīņām. 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 traucējumi, kas rada pastiprinātu ādas šūnu veidošanos.

Cyltezo lieto, lai ārstētu vidēji smagu vai smagu perēkļaino psoriāzi pieaugušiem. Cyltezo arī lieto, lai ārstētu smagu perēkļaino psoriāzi bērniem un pusaudžiem no 4 līdz 17 gadu vecumam, kuriem lokālā

ārstēšana un fototerapija nav devusi gaidīto rezultātu vai nav piemērota.

Hidradenitis suppurativa pieaugušajiem un pusaudžiem

Hidradenitis suppurativa (dažreiz sauc par *acne inversa*) ir hroniska un bieži vien sāpīga ādas iekaisuma slimība. Simptomi var būt sāpīgi mezgliņi (sabeezējumi) un abscesi (augoņi), kas var strutot. Visbiežāk tas skar konkrētas ādas vietas, piemēram, zem krūtīm, padusēs, cisku iekšpusē, cirkšņos un gurnos. Skartajās zonās var rasties arī rētas.

Cyltezo lieto, lai ārstētu *hidradenitis suppurativa* pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma. Cyltezo var samazināt Jums esošo mezgliņu un abscesu skaitu un sāpes, kas bieži tiek saistītas ar šo slimību. Jums vispirms var parakstīt citas zāles. Ja šīs zāles nepalīdzēs pietiekami labi, Jums dos Cyltezo.

Krona slimība pieaugušajiem un bērniem

Krona slimība ir gremošanas trakta iekaisīga slimība.

Adalimumabu lieto, lai ārstētu Krona slimību pieaugušiem un bērniem vecumā no 6 līdz 17 gadiem. Ja Jums ir Krona slimība, vispirms Jums dos citas zāles. Ja šīs zāles nepalīdzēs pietiekami labi, Jums parakstīs Cyltezo, lai mazinātu Krona slimības pazīmes un simptomus.

Čūlainais kolīts

Čūlainais kolīts ir iekaisīga zarnu slimība.

Cyltezo lieto, lai ārstētu čūlaino kolītu pieaugušajiem. Ja Jums ir čūlainais kolīts, tad vispirms tiks doti citi slimību mazinošas zāles. Ja šīs zāles nepalīdzēs pietiekami labi, Jums dos Cyltezo, lai mazinātu Jūsu slimības pazīmes un simptomus.

Neinfekciozs uveīts pieaugušajiem un bērniem

Neinfekciozs uveīts ir iekaisīga slimība, kas bojā noteiktas acs daļas. Cyltezo samazina šo iekaisumu.

Cyltezo lieto, lai ārstētu:

- pieaugušos, kuriem ir neinfekciozs uveīts kopā ar acs mugurējās daļas iekaisumu;
- bērnus no divu gadu vecuma, kuriem ir hronisks neinfekciozs uveīts kopā ar acs priekšējās daļas iekaisumu.

Šis iekaisums var pasliktināt redzi un/vai rada plankumus acī, piemēram, melnus punktus vai smalkas līnijas, kas kustas redzes laukā.

2. Kas Jums jāzina pirms Cyltezo lietošanas

Nelietojiet Cyltezo šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret adalimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir smaga infekcija, arī tuberkuloze (skatīt “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”). Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, nogurums, bojāti zobi;
- 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 Cyltezo lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Alerģiska reakcija

- Ja Jums rodas alerģiskas reakcijas ar tādiem simptomiem kā, piemēram, spiedoša sajūta krūškurvī, sēkšana, reibonis, pietūkums vai izsitumi, vairs neinjicējiet Cyltezo un nekavējoties konsultējieties ar Jūsu ārstu, jo retos gadījumos šīs reakcijas var būt dzīvībai bīstamas.

Infekcija

- Ja Jums ir infekcija, arī ilgstoša vai lokāla (piemēram, apakšstilba čūla), konsultējieties ar savu ārstu pirms Cyltezo lietošanas. Ja šaubāties, vērsieties pie sava ārsta.
- Jūs varat vieglāk iegūt infekciju, kamēr ārstējaties ar Cyltezo. Šis risks var palielināties, ja Jums ir traucēta plaušu funkcija. Šīs infekcijas var būt nopietnas, un tās var būt, piemēram, tuberkuloze, vīrusu, sēnīšu, parazītu vai baktēriju izraisītas infekcijas, citas oportūnistiskas infekcijas (neparastas infekcijas, kas saistītas ar novājinātu imūno sistēmu) un sepse (asins saindēšanās). Retos gadījumos šīs infekcijas var būt dzīvībai bīstamas. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums rodas tādi simptomi kā drudzis, brūces, nogurums vai bojāti zobi. Jūsu ārsts var ieteikt īslaicīgi pārtraukt Cyltezo lietošanu.

Tuberkuloze

- Tā kā pacientiem, kas ārstējās ar adalimumabu, ziņots par tuberkulozes gadījumiem, Jūsu ārsts pirms ārstēšanas ar Cyltezo pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes pazīmes vai simptomi. Pārbaude ietvers pilnu medicīnisku novērtēšanu, kas ietver slimību vēstures apkopojumu un skrīninga izmeklējumus (piemēram, krūšu daļas rentgenuzņēmumu un tuberkulīna testu). Pārbaudes veikšana un rezultāti jāieraksta Jūsu pacienta brīdinājuma kartītē. Ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums kādreiz ir bijusi tuberkuloze vai ja Jūs esat bijis ciešā kontaktā ar kādu, kam bijusi tuberkuloze. Ārstēšanas laikā var rasties tuberkuloze, pat ja Jūs esat saņēmis profilaktisku prettuberkulozes terapiju. Ja tuberkulozes simptomi (pastāvīgs klepus, ķermeņa masas samazināšanās, gurdenums, viegls drudzis) vai jebkura cita infekcija rodas ārstēšanas laikā vai pēc tās, nekavējoties pastāstiet par to ārstam.

Ceļošana/atkārtota infekcija

- Pastāstiet ārstam, ja Jūs dzīvojat vai ceļojat pa apvidiem, kur sēnīšu infekcijas, piemēram, histoplazmoze, kokciديوidomikoze vai blastomikoze, ir endēmiskas.
- Pastāstiet ārstam, ja Jums bijušas atkārtotas infekcijas vai citi stāvokļi, kas palielina infekciju risku.

B hepatīts vīruss

- Pastāstiet ārstam, ja esat B hepatīta vīruss (HBV) nēsātājs, ja Jums ir aktīva B hepatīta infekcija vai domājat, ka Jums ir risks inficēties ar HBV. Jūsu ārstam ir jāveic Jums HBV tests. Cyltezo var izraisīt HBV infekcijas reaktivāciju cilvēkiem, kuri ir šī vīrusa nēsātāji. Dažos gadījumos, īpaši ja lietojat citas zāles, kas nomāc imūno sistēmu, HBV infekcijas reaktivācija var būt dzīvībai bīstama.

Ja esat vecāks par 65 gadiem

- Ja Jūs esat vecāks par 65 gadiem, tad Cyltezo lietošanas laikā Jūs varat būt vairāk uzņēmīgs pret infekcijām. Cyltezo terapijas laikā Jums un Jūsu ārstam jāvelta īpaša uzmanība infekcijas pazīmēm. Ja Jums parādās infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, nogurums vai

problēmas ar zobiem, ir svarīgi par to pastāstīt Jūsu ārstam.

Operācija vai stomatoloģiska procedūra

- Pirms operācijas vai stomatoloģiskas procedūras pastāstiet ārstam, ka Jūs saņemat Cyltezo. Jūsu ārsts var ieteikt īslaicīgi pārtraukt Cyltezo lietošanu.

Demielinizējoša slimība

- Ja Jums ir vai attīstās demielinizējoša slimība (slimība, kas skar izolējošo audu slāni ap nerviem, piemēram, multiplā skleroze), ārsts izlems, vai Jūs varat lietot vai turpināt lietot Cyltezo. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas tādi simptomi kā redzes izmaiņas, nespēks kājās vai rokās, nejutīgums vai tirpšana kādā ķermeņa daļā.

Vakcīnas

- Noteiktas vakcīnas satur novājinātas, bet dzīvas slimību izraisošo baktēriju vai vīrusu formas, un tās nedrīkst lietot, kamēr ārstējaties ar Cyltezo, jo tās var izraisīt infekcijas. Konsultējieties ar ārstu, pirms saņemat jebkādu vakcīnu. Bērniem pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Cyltezo, ja iespējams, jāsaņem visas viņu vecumam paredzētās vakcinācijas. Ja Jūs esat saņēmusi Cyltezo grūtniecības laikā, Jūsu bērnam var būt paaugstināts risks iegūt infekciju aptuveni līdz pieciem mēnešiem pēc pēdējās devas, ko Jūs esat saņēmusi grūtniecības laikā. Ir svarīgi pastāstīt Jūsu mazuļa ārstam un citiem veselības aprūpes speciālistiem par to, ka grūtniecības laikā esat lietojusi Cyltezo, lai viņi var pieņemt lēmumu, kad Jūsu bērnam ir jāsaņem jebkāda vakcīna.

Sirds mazspēja

- Ja Jums ir viegla sirds mazspēja un Jūs tiekat ārstēti ar Cyltezo, Jūsu ārstam rūpīgi jāuzrauga Jūsu sirds mazspējas gaita. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir bijušas vai ir nopietnas sirds problēmas. Ja Jums rodas jauni vai pasliktinās sirds mazspējas simptomi (piemēram, aizdusa, kāju pietūkums), nekavējoties sazinieties ar ārstu. Jūsu ārsts izlems, vai Jums jālieto Cyltezo.

Drudzis, zilumi, asiņošana vai bāla ādas krāsa

- Dažiem pacientiem organisms var neveidot pietiekami daudz asins šūnu, kas palīdz cīnīties ar infekcijām vai apturēt asiņošanu. Ja Jums sākas drudzis, kas nepāriet, vai Jums viegli rodas zilumi vai sākas asiņošana, vai arī esat ļoti bāls, nekavējoties pasakiet to ārstam. Ārsts var izlemt pārtraukt ārstēšanu.

Vēzis

- Bijuši ļoti reti noteikta vēža veida rašanās gadījumi bērniem un pieaugušajiem, kuri lietojuši adalimumabu vai citus TNF α -blokatorus. Cilvēkiem, kuriem ir smagāks reimatoīdais artrīts jau ilgstoši, var būt lielāks vidējais risks saslimt ar limfomu (vēzi, kas ietekmē limfātisko sistēmu) un leikozi (vēzi, kas ietekmē asinis un kaulu smadzenes). Ja lietojat Cyltezo, limfomas, leukēmijas un cita veida vēža saslimšanas risks var palielināties. Retos gadījumos pacientiem, kuri lietojuši adalimumabu, tika novērota specifiska, smagas formas limfoma. Daži no šiem pacientiem tika ārstēti arī ar zālēm, kuras sauc par azatioprīnu vai merkaptopurīnu. Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs lietojat azatioprīnu vai merkaptopurīnu kopā ar Cyltezo.
- Turklāt pacientiem, kuri lietojuši adalimumabu, novēroti nemelanomas ādas vēža gadījumi. Ja terapijas laikā vai pēc tam rodas jauni bojātas ādas laukumi vai ja mainās jau esošo bojājumu izskats vai bojātas ādas laukumi, pasakiet to savam ārstam.
- Ar citu TNF α -blokatoru ārstētiem pacientiem ar specifiska veida plaušu slimību, ko sauc par hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), bijuši cita vēža, ne limfomas gadījumi. Ja Jums ir HOPS vai Jūs daudz smēķējat, Jums jāapspriež ar ārstu, vai ārstēšana ar TNF α -blokatoru Jums

ir piemērota.

Vilkēdei līdzīgs sindroms

- Retos gadījumos ārstēšana ar Cyltezo var izraisīt vilkēdei līdzīgu sindromu. Sazinieties ar ārstu, ja rodas šādi simptomi: ilgstoši, neizskaidrojamas izcelsmes izsitumi, drudzis, locītavu sāpes vai nogurums.

Bērni un pusaudži

- Vakcinācija: ja iespējams, Jūsu bērnam pirms Cyltezo lietošanas uzsākšanas jāsaņem visas nepieciešamās vakcīnas.
- Nedodiet Cyltezo bērniem ar poliartikulāru juvenīlo idiopātisko artrītu, kas jaunāki par 2 gadiem.
- Nelietojiet 40 mg pilnšļirci, ja ieteicams lietot citas devas, nevis 40 mg.

Citas zāles un Cyltezo

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Cyltezo var lietot vienlaicīgi ar metotreksātu vai noteiktiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (sulfasalazīns, hidroksihlorohīns, leflunomīds un injicējamie zelta preparāti), kortikosteroīdiem vai pretspāju līdzekļiem, arī nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL).

Cyltezo nedrīkst lietot kopā ar zālēm, kas satur aktīvo vielu – anakinru vai abataceptu, jo palielinās nopietnas infekcijas risks. Ja Jums ir jautājumi, lūdzu, uzdodiet tos 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 Cyltezo.
- Ja Jums ir iestājusies grūtniecība, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu par šo zāļu lietošanu.
- Cyltezo grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja tas ir nepieciešams.
- Saskaņā ar grūtniecības pētījumu, iedzimtu defektu risks gadījumos, kad mātes grūtniecības laikā bija saņēmusas Cyltezo, nepārsniedza risku, kāds bija tad, ja mātes ar to pašu slimību Cyltezo nesaņēma.
- Cyltezo drīkst lietot barošanas ar krūti periodā.
- Ja Jūs saņemat Cyltezo grūtniecības laikā, Jūsu mazulim var būt paaugstināts risks iegūt infekciju.
- Pirms Jūsu mazulis saņem jebkādu vakcīnu (plašāku informāciju par vakcīnām skatīt punktā "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā"), ir svarīgi pastāstīt Jūsu mazuļa ārstam un citiem veselības aprūpes speciālistiem par to, ka grūtniecības laikā esat lietojusi Cyltezo.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Cyltezo var būt neliela ietekme uz Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli, braukt ar velosipēdu vai apkalpot mehānismus. Pēc Cyltezo lietošanas iespējama istabas rotēšanas sajūta (vertigo) un redzes traucējumi.

Šļirces adatas vāciņš satur lateksu

Šļirces vāciņa iekšējā daļa (adatas vāciņš) satur lateksu (gumiju). Tas var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas pacientiem, kuriem ir paaugstināta jutība pret lateksu.

Cyltezo satur nātriju

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

3. Kā lietot Cyltezo

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Pieaugušie ar reimatoīdo artrītu, psoriātisko artrītu, ankilozējošo spondilītu vai aksiālu spondiloartītu bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma

Parastā deva pieaugušajiem ar reimatoīdo artrītu, ankilozējošu spondilītu, aksiālu spondiloartītu bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma un psoriātisko artrītu ir viena 40 mg adalimumaba deva katru otro nedēļu.

Reimatoīdā artrīta gadījumā metotreksāta lietošana tiek turpināta, kamēr tiek lietots Cyltezo. Ja Jūsu ārsts noteicis, ka metotreksāts nav piemērots, Cyltezo var lietot vienu pašu.

Ja Jums ir reimatoīdais artrīts un Jūs nesaņemat metotreksātu vienlaicīgi ar Cyltezo, 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 no divu gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu no 10 līdz < 30 kg

Cyltezo ir pieejams tikai 40 mg pilnšļircē un pildspalvveida pilnšļircē. Tāpēc Cyltezo nav iespējams lietot bērniem, kuriem nepieciešama deva, kas mazāka par pilnu 40 mg devu. Ja nepieciešama alternatīva deva, jāizmanto citas adalimumabu saturošas zāles, kas piedāvā šādu iespēju.

Bērni no divu gadu vecuma, pusaudži un pieaugušie ar ķermeņa masu 30 kg vai vairāk

Cyltezo ieteicamā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.

Bērni, pusaudži un pieaugušie, kuriem ir ar entezītu saistīts artrīts

Bērni no sešu gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu no 15 līdz < 30 kg

Cyltezo ir pieejams tikai 40 mg pilnšļircē un pildspalvveida pilnšļircē. Tāpēc Cyltezo nav iespējams lietot bērniem, kuriem nepieciešama deva, kas mazāka par pilnu 40 mg devu. Ja nepieciešama alternatīva deva, jāizmanto citas adalimumabu saturošas zāles, kas piedāvā šādu iespēju.

Bērni no sešu gadu vecuma, pusaudži un pieaugušie ar ķermeņa masu 30 kg vai vairāk

Cyltezo 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 Cyltezo tik ilgi, cik ārsts Jums teicis. Atbilstoši Jūsu atbildes reakcijai, Jūsu ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Bērni un pusaudži ar perēkļaino psoriāzi

4-17 gadus veci bērni un pusaudži ar ķermeņa masu no 15 līdz < 30 kg

Cyltezo ir pieejams tikai 40 mg pilnšļircē un pildspalvveida pilnšļircē. Tāpēc Cyltezo nav iespējams lietot bērniem, kuriem nepieciešama deva, kas mazāka par pilnu 40 mg devu. Ja nepieciešama alternatīva deva, jāizmanto citas adalimumabu saturošas zāles, kas piedāvā šādu iespēju.

4-17 gadus veci bērni un pusaudži ar ķermeņa masu 30 kg vai vairāk

Cyltezo ieteicamā sākumdeva ir 40 mg, un pēc vienas nedēļas vēl 40 mg. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.

Pieaugušie ar hidradenitis suppurativa

Parastā deva pieaugušajiem ar *hidradenitis suppurativa* ir sākumā 160 mg (kā četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai divas 40 mg injekcijas dienā divas dienas pēc kārtas), pēc tam 80 mg (kā divas 40 mg injekcijas vienā dienā) 2 nedēļas vēlāk. Divas nedēļas vēlāk turpināt ar 40 mg devu katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu, kā norādījis Jūsu ārsts. Ārstēšanas laikā Jums ir ieteicams katru dienu veikt ādas bojājumu ārēju antiseptisku apstrādi.

12-17 gadus veci pusaudži ar hidradenitis suppurativa, un ķermeņa masu 30 kg vai vairāk

Ieteicamā Cyltezo sākumdeva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot ar nākamo nedēļu. Ja šī deva nepalīdzēs pietiekami labi, ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Jums ir ieteicams katru dienu veikt ādas bojājumu antiseptisku apstrādi.

Pieaugušie ar Krona slimību

Parastā dozēšanas shēma Krona slimības gadījumā ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) sākumā un pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot pēc divām nedēļām. Ja nepieciešama ātrāka iedarbība, Jūsu ārsts var parakstīt 160 mg sākumdevu (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 nepalīdzēs pietiekami labi, ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Bērni un pusaudži ar Krona slimību

6-17 gadus veci bērni un pusaudži, kuri sver mazāk par 40 kg

Cyltezo ir pieejams tikai kā 40 mg pilnšļirce un pildspalvveida pilnšļirce. Tāpēc Cyltezo nav iespējams lietot bērniem, kuriem nepieciešama deva, kas mazāka par pilnu 40 mg devu. Ja nepieciešama alternatīva deva, jāizmanto citas adalimumabu saturošas zāles, kas piedāvā šādu iespēju.

6-17 gadus veci bērni un pusaudži, kuri sver 40 kg vai vairāk

Parastā devu lietošanas shēma ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) vispirms un pēc tam 40 mg pēc divām nedēļām. Ja nepieciešama ātrāka iedarbība, ārsts var parakstīt 160 mg sākumdevu (kā četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai divas 40 mg injekcijas dienā divas dienas pēc kārtas) un pēc tam 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) pēc divām nedēļām.

Vēlāk parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu. Ja šī deva nepalīdzēs pietiekami labi, ārsts var palielināt Jums devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Pieaugušie ar čūlaino kolītu

Parastā Cyltezo deva pieaugušajiem ar čūlaino kolītu ir 160 mg 0. nedēļā (četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai divas 40 mg injekcijas dienā divas dienas pēc kārtas) un 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) 2. nedēļā, un pēc tam 40 mg katru otro nedēļu. Ja šī deva nepalīdzēs pietiekami labi, ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Pieaugušie ar neinfekciozu uveītu

Pieaugušajiem ar neinfekciozu uveītu parastā sākuma deva ir 80 mg (divas injekcijas vienā dienā), turpina ar 40 mg katru otro nedēļu, sākot 1 nedēļu pēc sākuma devas. Jums jāturpina injicēt Cyltezo tik ilgi, cik norādījis Jūsu ārsts.

Neinfekciozā uveīta gadījumā Cyltezo lietošanas laikā var turpināt lietot kortikosteroīdus vai citas zāles, kas ietekmē imūno sistēmu. Cyltezo var lietot arī vienu pašu.

Vismaz divus gadus veci bērni un pusaudži ar hronisku neinfekciozu uveītu

Bērni no divu gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu < 30 kg

Cyltezo ir pieejams tikai 40 mg pilnšļircē un pildspalvveida pilnšļircē. Tāpēc Cyltezo nav iespējams lietot bērniem, kuriem nepieciešama deva, kas mazāka par pilnu 40 mg devu. Ja nepieciešama alternatīva deva, jāizmanto citas adalimumabu saturošas zāles, kas piedāvā šādu iespēju.

Bērni no divu gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu 30 kg vai vairāk

Cyltezo parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu kombinācijā ar metotreksātu.

Jūsu ārsts var nozīmēt arī 80 mg sākumdevu, kas var tikt lietota vienu nedēļu pirms parasto devu lietošanas uzsākšanas.

Lietošanas metode un ievadīšanas veids

Cyltezo ievada injekcijas veidā zem ādas (subkutānas injekcijas veidā).

Sīkāki norādījumi par to, kā injicēt Cyltezo, ir sniegti 7. punktā „Lietošanas norādījumi”.

Ja esat lietojis Cyltezo vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat injicējis Cyltezo biežāk nekā noteikts, Jums jāsazinās ar ārstu vai farmaceitu un jāpaskaidro, ka esat pārdozējis zāles. Paņemiet līdzi zāļu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis lietot Cyltezo

Ja esat aizmirsis veikt sev injekciju, injicējiet nākamo Cyltezo devu uzreiz, kad atceraties. Tad lietojiet nākamo devu pēc sākumā noteiktā grafika, it kā Jūs nebūtu aizmirsis injicēt devu.

Ja pārtraucat lietot Cyltezo

Lēmumu par Cyltezo lietošanas pārtraukšanu ir jāapspriež ar ārstu. Pēc ārstēšanas 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 vai vēlāk pēc pēdējās Cyltezo injekcijas.

Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību, ja Jums ir:

- izteikti izsitumi, nātrene vai citas alerģiskas reakcijas pazīmes;
- pietūkusi seja, rokas, kājas;
- apgrūtināta elpošana, rīšana;
- aizdusa slodzes laikā vai atguļoties, vai kāju pietūkums.

Konsultējieties ar ārstu cik ātri vien iespējams, ja Jums ir:

- infekcijas pazīmes – drudzis, slikta dūša, brūces, bojāti zobi, dedzinoša sajūta urinējot;
- vājums vai nogurums;
- klepus;
- tirpas;
- nejutīgums;
- redzes dubultošanās;
- roku vai kāju vājums;
- uztūkums vai vaļējs jēlums, kas nedzīst;
- pazīmes un simptomi, kas liecina par asins sastāva izmaiņām – piemēram, nepārejošs drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums.

Iepriekš minētie simptomi var būt pazīmes zemāk minētajām blakusparādībām, kas novērotas adalimumaba lietošanas gadījumā.

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- reakcijas injekcijas vietā (tostarp sāpes, pietūkums, apsārtums vai nieze);
- elpceļu infekcijas (tai skaitā saaukstēšanās, iesnas, deguna blakusdobumu infekcija, pneimonija);
- galvassāpes;
- vēdera (kuņģa) sāpes;
- slikta dūša un vemšana;
- izsitumi;
- muskuļu sāpes.

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;
- sēnīšu infekcijas;
- locītavu infekcijas;
- labdabīgi audzēji;
- ādas vēzis;
- alerģiskas reakcijas (tai skaitā sezonāla alerģija);
- dehidratācija;
- garastāvokļa svārstības (tai skaitā depresija);
- trauksme;
- grūtības aizmigt;
- jušanas traucējumi, piemēram, tirpšana, durstīšanas sajūta un nejutība;
- migrēna;

- nervu saknīšu nospieduma simptomi (tai skaitā muguras lejasdaļas sāpes un kāju sāpes);
- redzes traucējumi;
- acu iekaisums;
- plakstiņu iekaisums un acu pietūkums;
- vertigo (istabas rotēšanas sajūta);
- sajūta, ka sirds darbojas ļoti ātri;
- paaugstināts asinsspiediens;
- pietvīkums;
- hematoma (ciets audu „pietūkums” ar sarecējušām asinīm);
- 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);
- roku un kāju pirkstu nagu lūšana;
- 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):

- oportunistiskās infekcijas (tai skaitā tuberkuloze un citas infekcijas, kas rodas, ja samazinās organisma pretošanās spēja infekcijai);
- neiroloģiskas infekcijas (tai skaitā vīrusu meningīts);
- acu infekcijas;
- bakteriālas infekcijas;
- divertikulīts (resno zarnu iekaisums un infekcija);
- vēzis;
- tai skaitā limfātiskās sistēmas vēzis (limfoma) un melanoma (ādas vēža veids);
- imūni traucējumi, kas var skart plaušas, ādu un limfmezglus (visbiežāk slimība, ko sauc par sarkoidozi);
- vaskulīts (asinsvadu iekaisums);
- trīce;
- neiropātija (nerva bojājums);
- insults;
- dzirdes zudums, džinkstēšana;
- neregulāra sirdsdarbība, piemēram, sirds pārsitiens;
- sirdsdarbības traucējumi, kuru rezultātā var rasties elpas trūkums vai potīšu pietūkums;
- sirdslēkme;
- maisiņš lielas artērijas sienā, vēnas iekaisums un trombs, asinsvada nosprostojums;
- plaušu slimības, kas izraisa elpas trūkumu (tai skaitā iekaisums);
- plaušu embolija (aizsprostojums plaušu artērijā);
- izsvīdums pleiras telpā (pārmērīga šķidrums uzkrāšanās pleiras dobumā);

- aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas rada stipras sāpes vēderā un mugurā;
- rīšanas traucējumi;
- sejas tūska;
- žultspūšļa iekaisums, žultsakmeņi;
- aknu aptaukošanās (tauku uzkrāšanās aknu šūnās);
- svīšana naktīs;
- rēta;
- patoloģiska muskuļu noārdīšanās;
- sistēmiskā sarkanā vilkēde (tai skaitā ādas, sirds, plaušu, locītavu un citu orgānu sistēmu iekaisums);
- miega traucējumi;
- impotence;
- iekaisumi.

Reti (var ietekmēt līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- leikoze (vēzis, kas skar asinis un kaulu smadzenes);
- smaga alerģiska reakcija ar šoku;
- multiplā skleroze;
- nervu darbības traucējumi (piemēram, acs redzes nerva iekaisums un *Guillain-Barré* sindroms, – slimība, kas var izraisīt muskuļu vājumu, dīvainas sajūtas, tirpšanu rokās un ķermeņa augšdaļā);
- sirdsdarbības apstāšanās;
- plaušu fibroze (rētošanās plaušās);
- zarnu plīsums;
- hepatīts;
- B hepatīta reaktivācija;
- autoimūnais hepatīts (aknu iekaisums, ko izraisījusi paša organisma imūnā sistēma);
- ādas vaskulīts (ādas asinsvadu iekaisums);
- Stīvensa-Džonsona sindroms (agrīnie simptomi ir savārgums, drudzis, galvassāpes un izsitumi);
- sejas tūska, kas saistīta ar alerģiskām reakcijām;
- *erythema multiforme* (iekaisuši ādas izsitumi);
- sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms;
- angioedēma (lokāls ādas pietūkums);
- lihenoida ādas reakcija (niezoši sarkanbrūni ādas izsitumi).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- hepatolienāla T-šūnu limfoma (reti sastopams asins vēzis, bieži ar letālu iznākumu);
- Merķeļa šūnu karcinoma (ādas vēža paveids);
- aknu mazspēja;
- stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu, pasliktināšanās (kad izsitumiem uz ādas pievienojas muskuļu vājums).

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 leikocītu 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 kalcijs 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 1 000 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 Cyltezo

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma/blistera/kastītes pēc "EXP/Derīgs līdz". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Alternatīva uzglabāšana:

Kad nepieciešams (piemēram, kad Jūs ceļojat), atsevišķu Cyltezo pilnšļirci var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25°C) ne ilgāk kā 14 dienas – sargājot no gaismas. Ja vien pilnšļirce izņemta no ledusskapja uzglabāšanai istabas temperatūrā, pilnšļirce **jāizlieto 14 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 jāiznīcina.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Cyltezo satur

Aktīvā viela ir adalimumabs.

Citas sastāvdaļas ir nātrijs acetāts trihidrāts, ledus etiķskābe, trehalozes dihidrāts, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.

Cyltezo ārējais izskats un iepakojums

Cyltezo 40 mg šķīdums injekcijām (injekcija) pilnšļircē tiek piegādāts kā 0,8 ml sterils, dzidrs vai

nedaudz opalescējošs 40 mg adalimumaba šķīdums.

Cyltezo pilnšļirce ir izgatavota no stikla. Iepakojumā ir 1, 2, 4, vai 6 pilnšļirces lietošanai pacientam un attiecīgi 2, 2, 4 vai 6 spirta salvetes. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Cyltezo var būt pieejams pilnšļirces un/vai pildspalvveida pilnšļirces veidā.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Vācija

Ražotājs

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Vācija

Zāles vairs nav reģistrētas

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 89 00

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala București
Tel: +40 21 302 28 00

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG.

Citi informācijas avoti

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

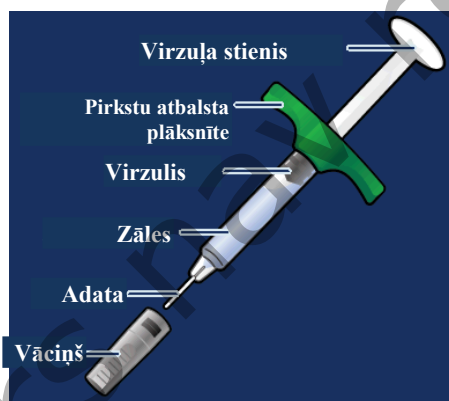
Zāles vairs nav reģistrētas

7. Lietošanas norādījumi

- Turpmākajos norādījumos paskaidrots, kā pašam veikt Cyltezo zemādas injekciju, izmantojot pilnšļirci. Vispirms uzmanīgi izlasiet visus norādījumus un pēc tam izpildiet tos soli pa solim.
- Pašinjicēšanas tehniku Jums parādīs ārsts, medmāsa vai farmaceits.
- **NEMĒGINIET** injicēt sev zāles, kamēr neesat pārliecināts, ka saprotat, kā tās sagatavot un injicēt.
- Pēc atbilstošas apmācības injekciju varat veikt pats vai to var darīt cita persona, piemēram, ģimenes loceklis vai draugs.
- Katru pilnšļirci izmantojiet tikai vienai injekcijai.
- Uzglabāt bērniem nepieejamā vietā.

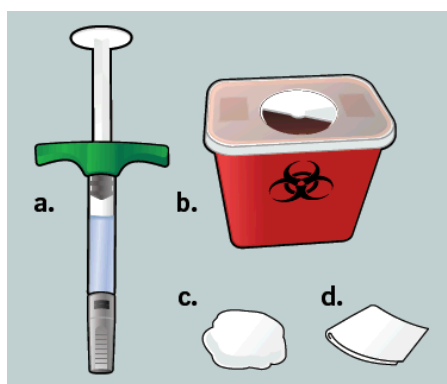
Cyltezo pilnšļirce

Cyltezo pilnšļirce ir vienreizējas lietošanas šļirce, ar kuru iespējams ievadīt iepriekš iestatītu zāļu devu.



- **NENONĒMIET** vāciņu ātrāk, kā tieši pirms injekcijas (6. solis).

1) Nolieciet vienkopus piederumus



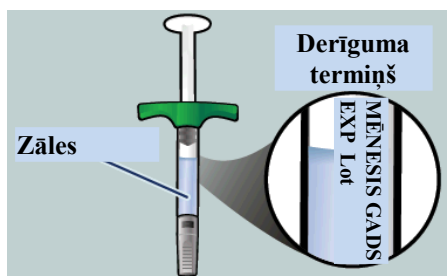
Nolieciet vienkopus piederumus uz **tīras, līdzenas virsmas**:

- vienu Cyltezo pilnšļirci, kas izņemta no ledusskapja. **Uzgaidiet 30 minūtes**, lai zāles sasiltu. Aukstu zāļu injicēšana var izraisīt diskomfortu;
- asiem priekšmetiem paredzētu konteineru (nav iekļauts);
- vates vai marles tamponu (nav iekļauts);

d. spirta salveti.

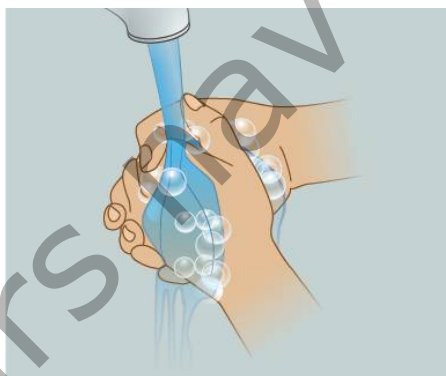
Ja Jums nav visi iepriekš minētie piederumi, pirms turpināšanas sazinieties ar farmaceitu.

2) Pārbaudiet pilnšļirci



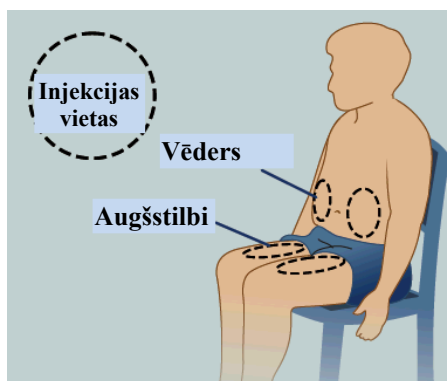
- Pārbaudiet Cyltezo pilnšļirci, zāles un derīguma termiņu.
- Tas ir normāli, ja ir redzams gaisa burbulis. Pirms injicēšanas gaisa burbulis nav jāizspiež.
- **NELIETOJĒT** pilnšļirci, ja:
 - ir beidzies derīguma termiņš, kas norādīts uz pilnšļirces vai kastītes;
 - zāles ir duļķainas, mainījušas krāsu, sasalušas vai satur pārslas vai daļiņas;
 - pilnšļirce ir saplaisājusi, bojāta vai no tās sūcas šķidrums;
 - pilnšļirce jau ir lietota;
 - pilnšļirce ir atstāta tiešā saules gaismā.

3) Nomazgājiet rokas



- Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni, tad pilnībā nosusiniet.

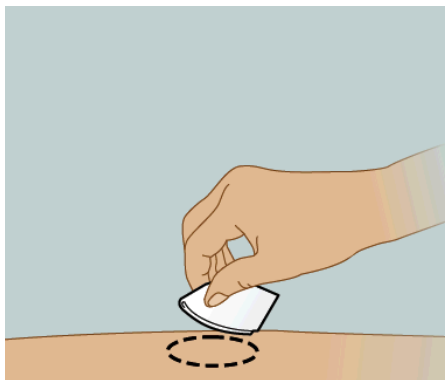
4) Izvēlieties injekcijas vietu



- Izvēlieties rajonu uz **augšstilbiem vai vēdera** (vismaz 5 centimetrus no nabas).
- Katru reizi injekcijai izvēlieties citu vietu vismaz 2,5 centimetru attālumā no iepriekšējās vietas.
- Neizvēlieties vietas, kas ir sāpīgas, ar asinsizplūdumiem vai rētām.

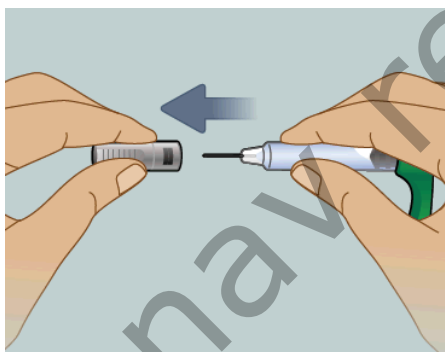
- Neinjicējiet caur drēbēm.

5) Notīriet injekcijas vietu



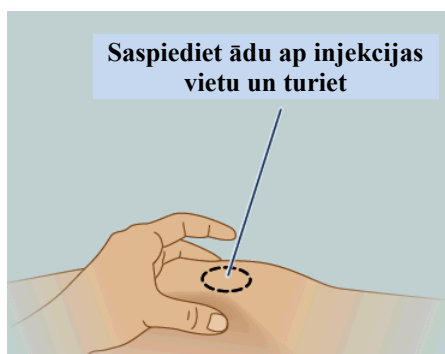
- Injekcijas vietas notīrīšanai izmantojiet spirta salveti.
- Pirms injekcijas vairs nepieskarities šai vietai.

6) Noņemiet vāciņu



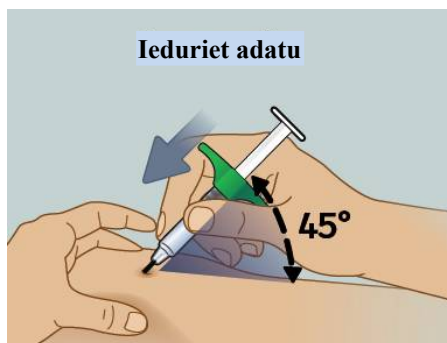
- Uzmanīgi noņemiet vāciņu, to pavelkot taisnā virzienā. Nepieskarities adatai un nepieļaujiet, lai adata kaut kam pieskaras.
- Izmetiet vāciņu asiem priekšmetiem paredzētajā konteinerā.
- Nelieciet vāciņu atpakaļ uz adatas.

7) Saspiediet ādu



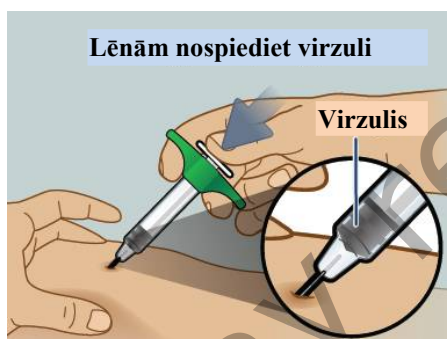
- Uzmanīgi saspiediet ādu ap notīrīto injekcijas vietu un stingri turiet. Jūs veiksiet injekciju šajā paceltās ādas vietā.

8) Ieduriet adatu



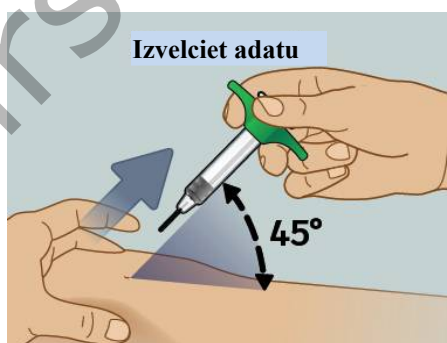
- Turiet šļirci aptuveni 45 grādu leņķī attiecībā pret injekcijas vietu, tad ar ātru, vienmērīgu kustību ieduriet adatu ādā.

9) Injicējiet zāles



- Ar īkšķi lēnām nospiediet virzuli, līdz visas šļircē esošās zāles ir ievadītas. Virzulim jāsaskaras ar šļirces apakšējo daļu.

10) Izvelciet no ādas adatu



- Izvelciet no ādas adatu tādā pašā leņķī, kādā to iedūrāt (45 grādu leņķī).
- Nepieskarieties adatai.
- Ja nepieciešams, virs injekcijas vietas piespiediet vates vai marles tamponu, lai apturētu asiņošanu.
- Neberzējiet injekcijas vietu.



11) Izmetiet pilnšļirci



- Izmetiet Cyltezo pilnšļirci asiem priekšmetiem paredzētajā konteinerā.
- Neizmantojiet pilnšļirci atkārtoti.
- Asiem priekšmetiem paredzēto konteineru vienmēr uzglabājiet bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- **NEIZMETIET** (nelikvidējiet) pilnšļirces kopā ar mājsaimniecības atkritumiem.

Ja ar injekciju kaut kas nav kārtībā, nelietojiet citu Cyltezo pilnšļirci. Zvaniet savam veselības aprūpes specialistam.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Cyltezo 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē Adalimumabum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

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 brīdinājuma kartīti, kas satur svarīgu informāciju par drošu lietošanu, ar ko Jums jāiepazīstas pirms Cyltezo lietošanas un ārstēšanās laikā ar Cyltezo. Glabājiet pie sevis šo Pacienta brīdinājuma kartīti.
- 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 Cyltezo un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Cyltezo lietošanas
3. Kā lietot Cyltezo
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Cyltezo
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Lietošanas norādījumi

1. Kas ir Cyltezo un kādam nolūkam to lieto

Cyltezo satur aktīvo vielu adalimumabu – zāles, kas iedarbojas uz Jūsu ķermeņa imūno (aizsardzības) sistēmu.

Cyltezo paredzēts turpmāk minēto iekaisuma slimību ārstēšanai:

- reimatoīdais artrīts;
- poliarikulārais juvenīlais idiopātiskais artrīts;
- ar entezītu saistīts artrīts;
- ankilozējošais spondilīts;
- aksiālais spondiloartrīts bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma;
- psoriātiskais artrīts;
- psoriāze;
- *hidradenitis suppurativa*;
- Krona slimība;
- čūlainais kolīts un
- neinfekciozs uveīts.

Cyltezo aktīvā viela, adalimumabs, ir monoklonāla antivielas. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas piesaistās konkrētai mērķa vietai.

Adalimumaba mērķa vieta ir olbaltumviela, ko sauc par „audzēja nekrozes faktoru” (TNF α), kas iepriekš minēto iekaisuma slimību gadījumā ir palielinātā daudzumā. Piesaistoties TNF α , Cyltezo samazina iekaisuma procesu šo slimību gadījumā.

Reimatoīdais artrīts

Reimatoīdais artrīts ir iekaisīga locītavu slimība.

Cyltezo lieto, lai ārstētu reimatoīdo artrītu pieaugušiem. Ja Jums ir vidēji smags vai smagas aktīvs reimatoīdais artrīts, Jums vispirms var nozīmēt citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksātu. Ja šīs zāles nepalīdzēs pietiekami labi, lai ārstētu reimatoīdo artrītu, Jums tiks dots Cyltezo.

Cyltezo var lietot, arī lai ārstētu smagu, aktīvu un progresējošu reimatoīdo artrītu, kad iepriekš nav veikta ārstēšana ar metotreksātu.

Cyltezo var aizkavēt slimības izraisīto locītavu skrimšļu un kaulu bojājumu attīstību un uzlabot locītavu fiziskās funkcijas.

Parasti Cyltezo lieto kopā ar metotreksātu. Ja Jūsu ārsts uzskata, ka metotreksāts nav piemērots, Cyltezo var lietot vienu pašu.

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts un ar entezītu saistīts artrīts

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts un ar entezītu saistīts artrīts ir iekaisīga locītavu slimība, kas parasti parādās bērnībā.

Cyltezo lieto, lai ārstētu poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu bērniem un pusaudžiem vecumā no 2 līdz 17 gadiem un ar entezītu saistīta artrītu bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem. Vispirms pacientiem dos citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksātu. Ja šīs zāles nepalīdzēs pietiekami labi, pacientiem poliartikulārā juvenīlā idiopātiskā artrīta vai ar entezītu saistīta artrīta ārstēšanai dos Cyltezo.

Ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma

Ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma ir mugurkaula iekaisuma slimība.

Cyltezo lieto, lai ārstētu ankilozējošu spondilītu un aksiālu spondiloartrītu bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma pieaugušiem. Ja Jums ir ankilozējošais spondilīts vai aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma, vispirms Jūs saņemsiet citas zāles. Ja šīs zāles nepalīdzēs pietiekami labi, Jums dos Cyltezo, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

Psoriātiskais artrīts

Psoriātiskais artrīts ir locītavu iekaisuma slimība, kas saistīta ar psoriāzi.

Cyltezo lieto, lai ārstētu psoriātisku artrītu pieaugušiem. Cyltezo var palēnināt slimības izraisīto skrimšļa un locītavu kaulu bojāšanos un uzlabo fiziskās funkcijas.

Perēkļainā psoriāze pieaugušajiem un bērniem

Perēkļainā psoriāze ir iekaisuma ādas slimība, kam raksturīgi sārti, plēkšņaini, sabiezējuši ādas plankumi, kas pārklāti ar sudraboti baltām zvīņām. 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 traucējumi, kas rada pastiprinātu ādas šūnu veidošanos.

Cyltezo lieto, lai ārstētu vidēji smagu vai smagu perēkļaino psoriāzi pieaugušiem. Cyltezo arī lieto, lai ārstētu smagu perēkļaino psoriāzi bērniem un pusaudžiem no 4 līdz 17 gadu vecumam, kuriem lokālā

ārstēšana un fototerapija nav devusi gaidīto rezultātu vai nav piemērota.

Hidradenitis suppurativa pieaugušajiem un pusaudžiem

Hidradenitis suppurativa (dažreiz sauc par *acne inversa*) ir hroniska un bieži vien sāpīga ādas iekaisuma slimība. Simptomi var būt sāpīgi mezgliņi (sabiezējumi) un abscesi (augoņi), kas var strutot. Visbiežāk tas skar konkrētas ādas vietas, piemēram, zem krūtīm, padusēs, cisku iekšpusē, cirkšņos un gurnos. Skartajās zonās var rasties arī rētas.

Cyltezo lieto, lai ārstētu *hidradenitis suppurativa* pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma. Cyltezo var samazināt Jums esošo mezgliņu un abscesu skaitu un sāpes, kas bieži tiek saistītas ar šo slimību. Jums vispirms var parakstīt citas zāles. Ja šīs zāles nepalīdzēs pietiekami labi, Jums dos Cyltezo.

Krona slimība pieaugušajiem un bērniem

Krona slimība ir gremošanas trakta iekaisīga slimība.

Adalimumabu lieto, lai ārstētu Krona slimību pieaugušiem un bērniem vecumā no 6 līdz 17 gadiem. Ja Jums ir Krona slimība, vispirms Jums dos citas zāles. Ja šīs zāles nepalīdzēs pietiekami labi, Jums parakstīs Cyltezo, lai mazinātu Krona slimības pazīmes un simptomus.

Čūlainais kolīts

Čūlainais kolīts ir iekaisīga zarnu slimība.

Cyltezo lieto, lai ārstētu čūlaino kolītu pieaugušajiem. Ja Jums ir čūlainais kolīts, tad vispirms tiks doti citi slimību mazinošas zāles. Ja šīs zāles nepalīdzēs pietiekami labi, Jums dos Cyltezo, lai mazinātu Jūsu slimības pazīmes un simptomus.

Neinfekciozs uveīts pieaugušajiem un bērniem

Neinfekciozs uveīts ir iekaisīga slimība, kas bojā noteiktas acs daļas. Cyltezo samazina šo iekaisumu.

Cyltezo lieto, lai ārstētu:

- pieaugušos, kuriem ir neinfekciozs uveīts kopā ar acs mugurējās daļas iekaisumu;
- bērnus no divu gadu vecuma, kuriem ir hronisks neinfekciozs uveīts kopā ar acs priekšējās daļas iekaisumu.

Šis iekaisums var pasliktināt redzi un/vai rada plankumus acī, piemēram, melnus punktus vai smalkas līnijas, kas kustas redzes laukā.

2. Kas Jums jāzina pirms Cyltezo lietošanas

Nelietojiet Cyltezo šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret adalimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir smaga infekcija, arī tuberkuloze (skatīt “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”). Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, nogurums, bojāti zobi;
- 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 Cyltezo lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Alerģiska reakcija

- Ja Jums rodas alerģiskas reakcijas ar tādiem simptomiem kā, piemēram, spiedoša sajūta krūškurvī, sēkšana, reibonis, pietūkums vai izsitumi, vairs neinjicējiet Cyltezo un nekavējoties konsultējieties ar Jūsu ārstu, jo retos gadījumos šīs reakcijas var būt dzīvībai bīstamas.

Infekcija

- Ja Jums ir infekcija, arī ilgstoša vai lokāla (piemēram, apakšstilba čūla), konsultējieties ar savu ārstu pirms Cyltezo lietošanas. Ja šaubāties, vērsieties pie sava ārsta.
- Jūs varat vieglāk iegūt infekciju, kamēr ārstējaties ar Cyltezo. Šis risks var palielināties, ja Jums ir traucēta plaušu funkcija. Šīs infekcijas var būt nopietnas, un tās var būt, piemēram, tuberkuloze, vīrusu, sēnīšu, parazitāru vai baktēriju izraisītas infekcijas, citas oportūnistiskas infekcijas (neparastas infekcijas, kas saistītas ar novājinātu imūno sistēmu) un sepse (asins saindēšanās). Retos gadījumos šīs infekcijas var būt dzīvībai bīstamas. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums rodas tādi simptomi kā drudzis, brūces, nogurums vai bojāti zobi. Jūsu ārsts var ieteikt īslaicīgi pārtraukt Cyltezo lietošanu.

Tuberkuloze

- Tā kā pacientiem, kas ārstējās ar adalimumabu, ziņots par tuberkulozes gadījumiem, Jūsu ārsts pirms ārstēšanas ar Cyltezo pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes pazīmes vai simptomi. Pārbaude ietvers pilnu medicīnisku novērtēšanu, kas ietver slimību vēstures apkopojumu un skrīninga izmeklējumus (piemēram, krūšu daļas rentgenuzņēmumu un tuberkulīna testu). Pārbaudes veikšana un rezultāti jāieraksta Jūsu pacienta brīdinājuma kartītē. Ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums kādreiz ir bijusi tuberkuloze vai ja Jūs esat bijis ciešā kontaktā ar kādu, kam bijusi tuberkuloze. Ārstēšanas laikā var rasties tuberkuloze, pat ja Jūs esat saņēmis profilaktisku prettuberkulozes terapiju. Ja tuberkulozes simptomi (pastāvīgs klepus, ķermeņa masas samazināšanās, gurdenums, viegls drudzis) vai jebkura cita infekcija rodas ārstēšanas laikā vai pēc tās, nekavējoties pastāstiet par to ārstam.

Ceļošana/atkārtota infekcija

- Pastāstiet ārstam, ja Jūs dzīvojat vai ceļojat pa apvidiem, kur sēnīšu infekcijas, piemēram, histoplazmoze, kokciديوidomikoze vai blastomikoze, ir endēmiskas.
- Pastāstiet ārstam, ja Jums bijušas atkārtotas infekcijas vai citi stāvokļi, kas palielina infekciju risku.

B hepatīts vīruss

- Pastāstiet ārstam, ja esat B hepatīta vīruss (HBV) nēsātājs, ja Jums ir aktīva B hepatīta infekcija vai domājat, ka Jums ir risks inficēties ar HBV. Jūsu ārstam ir jāveic Jums HBV tests. Cyltezo var izraisīt HBV infekcijas reaktivāciju cilvēkiem, kuri ir šī vīrusa nēsātāji. Dažos gadījumos, īpaši ja lietojat citas zāles, kas nomāc imūno sistēmu, HBV infekcijas reaktivācija var būt dzīvībai bīstama.

Ja esat vecāks par 65 gadiem

- Ja Jūs esat vecāks par 65 gadiem, tad Cyltezo lietošanas laikā Jūs varat būt vairāk uzņēmīgs pret infekcijām. Cyltezo terapijas laikā Jums un Jūsu ārstam jāvelta īpaša uzmanība infekcijas pazīmēm. Ja Jums parādās infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, nogurums vai

problēmas ar zobiem, ir svarīgi par to pastāstīt Jūsu ārstam.

Operācija vai stomatoloģiska procedūra

- Pirms operācijas vai stomatoloģiskas procedūras pastāstiet ārstam, ka Jūs saņemat Cyltezo. Jūsu ārsts var ieteikt īslaicīgi pārtraukt Cyltezo lietošanu.

Demielinizējoša slimība

- Ja Jums ir vai attīstās demielinizējoša slimība (slimība, kas skar izolējošo audu slāni ap nerviem, piemēram, multiplā skleroze), ārsts izlems, vai Jūs varat lietot vai turpināt lietot Cyltezo. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas tādi simptomi kā redzes izmaiņas, nespēks kājās vai rokās, nejutīgums vai tirpšana kādā ķermeņa daļā.

Vakcīnas

- Noteiktas vakcīnas satur novājinātas, bet dzīvas slimību izraisīto baktēriju vai vīrusu formas, un tās nedrīkst lietot, kamēr ārstējaties ar Cyltezo, jo tās var izraisīt infekcijas. Konsultējieties ar ārstu, pirms saņemat jebkādu vakcīnu. Bērniem pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Cyltezo, ja iespējams, jāsaņem visas viņu vecumam paredzētās vakcinācijas. Ja Jūs esat saņēmusi Cyltezo grūtniecības laikā, Jūsu bērnam var būt paaugstināts risks iegūt infekciju aptuveni līdz pieciem mēnešiem pēc pēdējās devas, ko Jūs esat saņēmusi grūtniecības laikā. Ir svarīgi pastāstīt Jūsu mazuļa ārstam un citiem veselības aprūpes speciālistiem par to, ka grūtniecības laikā esat lietojusi Cyltezo, lai viņi var pieņemt lēmumu, kad Jūsu bērnam ir jāsaņem jebkāda vakcīna.

Sirds mazspēja

- Ja Jums ir viegla sirds mazspēja un Jūs tiekat ārstēti ar Cyltezo, Jūsu ārstam rūpīgi jāuzrauga Jūsu sirds mazspējas gaita. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir bijušas vai ir nopietnas sirds problēmas. Ja Jums rodas jauni vai pasliktinās sirds mazspējas simptomi (piemēram, aizdusa, kāju pietūkums), nekavējoties sazinieties ar ārstu. Jūsu ārsts izlems, vai Jums jālieto Cyltezo.

Drudzis, zilumi, asiņošana vai bāla ādas krāsa

- Dažiem pacientiem organisms var neveidot pietiekami daudz asins šūnu, kas palīdz cīnīties ar infekcijām vai apturēt asiņošanu. Ja Jums sākas drudzis, kas nepāriet, vai Jums viegli rodas zilumi vai sākas asiņošana, vai arī esat ļoti bāls, nekavējoties pasakiet to ārstam. Ārsts var izlemt pārtraukt ārstēšanu.

Vēzis

- Bijuši ļoti reti noteikta vēža veida rašanās gadījumi bērniem un pieaugušajiem, kuri lietojuši adalimumabu vai citus TNF α -blokatorus. Cilvēkiem, kuriem ir smagāks reimatoīdais artrīts jau ilgstoši, var būt lielāks vidējais risks saslimt ar limfomu (vēzi, kas ietekmē limfātisko sistēmu) un leikozi (vēzi, kas ietekmē asinis un kaulu smadzenes). Ja lietojat Cyltezo, limfomas, leukēmijas un cita veida vēža saslimšanas risks var palielināties. Retos gadījumos pacientiem, kuri lietojuši adalimumabu, tika novērota specifiska, smagas formas limfoma. Daži no šiem pacientiem tika ārstēti arī ar zālēm, kuras sauc par azatioprīnu vai merkaptopurīnu. Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs lietojat azatioprīnu vai merkaptopurīnu kopā ar Cyltezo.
- Turklāt pacientiem, kuri lietojuši adalimumabu, novēroti nemelanomas ādas vēža gadījumi. Ja terapijas laikā vai pēc tam rodas jauni bojātas ādas laukumi vai ja mainās jau esošo bojājumu izskats vai bojātas ādas laukumi, pasakiet to savam ārstam.
- Ar citu TNF α -blokatoru ārstētiem pacientiem ar specifiska veida plaušu slimību, ko sauc par hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), bijuši cita vēža, ne limfomas gadījumi. Ja Jums ir HOPS vai Jūs daudz smēķējat, Jums jāapspriež ar ārstu, vai ārstēšana ar TNF α -blokatoru Jums

ir piemērota.

Vilkēdei līdzīgs sindroms

- Retos gadījumos ārstēšana ar Cyltezo var izraisīt vilkēdei līdzīgu sindromu. Sazinieties ar ārstu, ja rodas šādi simptomi: ilgstoši, neizskaidrojamas izcelsmes izsitumi, drudzis, locītavu sāpes vai nogurums.

Bērni un pusaudži

- Vakcinācija: ja iespējams, Jūsu bērnam pirms Cyltezo lietošanas uzsākšanas jāsaņem visas nepieciešamās vakcīnas.
- Nedodiet Cyltezo bērniem ar poliartikulāru juvenīlo idiopātisko artrītu, kas jaunāki par 2 gadiem.
- Nelietojiet 40 mg pildspalvveida pilnšļirci, ja ieteicams lietot citas devas, nevis 40 mg.

Citas zāles un Cyltezo

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Cyltezo var lietot vienlaicīgi ar metotreksātu vai noteiktiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (sulfasalazīns, hidroksihlorohīns, leflunomīds un injicējamie zelta preparāti), kortikosteroīdiem vai pretspēju līdzekļiem, arī nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL).

Cyltezo nedrīkst lietot kopā ar zālēm, kas satur aktīvo vielu – anakinru vai abataceptu, jo palielinās nopietnas infekcijas risks. Ja Jums ir jautājumi, lūdzu, uzdodiet tos 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 Cyltezo.
- Ja Jums ir iestājusies grūtniecība, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu par šo zāļu lietošanu.
- Cyltezo grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja tas ir nepieciešams.
- Saskaņā ar grūtniecības pētījumu, iedzimtu defektu risks gadījumos, kad mātes grūtniecības laikā bija saņēmusas Cyltezo, nepārsniedza risku, kāds bija tad, ja mātes ar to pašu slimību Cyltezo nesaņēma.
- Cyltezo drīkst lietot barošanas ar krūti periodā.
- Ja Jūs saņemat Cyltezo grūtniecības laikā, Jūsu mazulim var būt paaugstināts risks iegūt infekciju.
- Pirms Jūsu mazulis saņem jebkādu vakcīnu (plašāku informāciju par vakcīnām skatīt punktā “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”), ir svarīgi pastāstīt Jūsu mazuļa ārstam un citiem veselības aprūpes speciālistiem par to, ka grūtniecības laikā esat lietojusi Cyltezo.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Cyltezo var būt neliela ietekme uz Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli, braukt ar velosipēdu vai apkalpot mehānismus. Pēc Cyltezo lietošanas iespējama istabas rotēšanas sajūta (vertigo) un redzes traucējumi.

Šļirces adatas vāciņš satur lateksu

Šļirces vāciņa iekšējā daļa (adatas vāciņš) satur lateksu (gumiju). Tas var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas pacientiem, kuriem ir paaugstināta jutība pret lateksu.

Cyltezo satur nātriju

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

3. Kā lietot Cyltezo

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Pieaugušie ar reimatoīdo artrītu, psoriātisko artrītu, ankilozējošo spondilītu vai aksiālu spondiloartītu bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma

Parastā deva pieaugušajiem ar reimatoīdo artrītu, ankilozējošu spondilītu, aksiālu spondiloartītu bez ankilozējoša spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma un psoriātisko artrītu ir viena 40 mg adalimumaba deva katru otro nedēļu.

Reimatoīdā artrīta gadījumā metotreksāta lietošana tiek turpināta, kamēr tiek lietots Cyltezo. Ja Jūsu ārsts noteicis, ka metotreksāts nav piemērots, Cyltezo var lietot vienu pašu.

Ja Jums ir reimatoīdais artrīts un Jūs nesaņemat metotreksātu vienlaicīgi ar Cyltezo, 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 no divu gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu no 10 līdz < 30 kg

Cyltezo ir pieejams tikai 40 mg pilnšļircē un pildspalvveida pilnšļircē. Tāpēc Cyltezo nav iespējams lietot bērniem, kuriem nepieciešama deva, kas mazāka par pilnu 40 mg devu. Ja nepieciešama alternatīva deva, jāizmanto citas adalimumabu saturošas zāles, kas piedāvā šādu iespēju.

Bērni no divu gadu vecuma, pusaudži un pieaugušie ar ķermeņa masu 30 kg vai vairāk

Cyltezo ieteicamā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.

Bērni, pusaudži un pieaugušie, kuriem ir ar entezītu saistīts artrīts

Bērni no sešu gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu no 15 līdz < 30 kg

Cyltezo ir pieejams tikai 40 mg pilnšļircē un pildspalvveida pilnšļircē. Tāpēc Cyltezo nav iespējams lietot bērniem, kuriem nepieciešama deva, kas mazāka par pilnu 40 mg devu. Ja nepieciešama alternatīva deva, jāizmanto citas adalimumabu saturošas zāles, kas piedāvā šādu iespēju.

Bērni no sešu gadu vecuma, pusaudži un pieaugušie ar ķermeņa masu 30 kg vai vairāk

Cyltezo 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 Cyltezo tik ilgi, cik ārsts Jums teicis. Atbilstoši Jūsu atbildes reakcijai, Jūsu ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Bērni un pusaudži ar perēkļaino psoriāzi

4-17 gadus veci bērni un pusaudži ar ķermeņa masu no 15 līdz < 30 kg

Cyltezo ir pieejams tikai 40 mg pilnšļircē un pildspalvveida pilnšļircē. Tāpēc Cyltezo nav iespējams lietot bērniem, kuriem nepieciešama deva, kas mazāka par pilnu 40 mg devu. Ja nepieciešama alternatīva deva, jāizmanto citas adalimumabu saturošas zāles, kas piedāvā šādu iespēju.

4-17 gadus veci bērni un pusaudži ar ķermeņa masu 30 kg vai vairāk

Cyltezo ieteicamā sākumdeva ir 40 mg, un pēc vienas nedēļas vēl 40 mg. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.

Pieaugušie ar hidradenitis suppurativa

Parastā deva pieaugušajiem ar *hidradenitis suppurativa* ir sākumā 160 mg (kā četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai divas 40 mg injekcijas dienā divas dienas pēc kārtas), pēc tam 80 mg (kā divas 40 mg injekcijas vienā dienā) 2 nedēļas vēlāk. Divas nedēļas vēlāk turpināt ar 40 mg devu katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu, kā norādījis Jūsu ārsts. Ārstēšanas laikā Jums ir ieteicams katru dienu veikt ādas bojājumu ārēju antiseptisku apstrādi.

12-17 gadus veci pusaudži ar hidradenitis suppurativa, un ķermeņa masu 30 kg un vairāk

Ieteicamā Cyltezo sākumdeva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot ar nākamo nedēļu. Ja šī deva nepalīdzēs pietiekami labi, ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Jums ir ieteicams katru dienu veikt ādas bojājumu antiseptisku apstrādi.

Pieaugušie ar Krona slimību

Parastā dozēšanas shēma Krona slimības gadījumā ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) sākumā un pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot pēc divām nedēļām. Ja nepieciešama ātrāka iedarbība, Jūsu ārsts var parakstīt 160 mg sākumdevu (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 nepalīdzēs pietiekami labi, ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Bērni un pusaudži ar Krona slimību

6-17 gadus veci bērni un pusaudži, kuri sver mazāk par 40 kg

Cyltezo ir pieejams tikai 40 mg pilnšļircē un pildspalvveida pilnšļircē. Tāpēc Cyltezo nav iespējams lietot bērniem, kuriem nepieciešama deva, kas mazāka par pilnu 40 mg devu. Ja nepieciešama alternatīva deva, jāizmanto citas adalimumabu saturošas zāles, kas piedāvā šādu iespēju.

6-17 gadus veci bērni un pusaudži, kuri sver 40 kg vai vairāk

Parastā devu lietošanas shēma ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) vispirms un pēc tam 40 mg pēc divām nedēļām. Ja nepieciešama ātrāka iedarbība, ārsts var parakstīt 160 mg sākumdevu (kā četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai divas 40 mg injekcijas dienā divas dienas pēc kārtas) un pēc tam 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) pēc divām nedēļām.

Vēlāk parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu. Ja šī deva nepalīdzēs pietiekami labi, ārsts var palielināt Jums devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Pieaugušie ar čūlaino kolītu

Parastā Cyltezo deva pieaugušajiem ar čūlaino kolītu ir 160 mg 0. nedēļā (četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai divas 40 mg injekcijas dienā divas dienas pēc kārtas) un 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) 2. nedēļā, un pēc tam 40 mg katru otro nedēļu. Ja šī deva nepalīdzēs pietiekami labi, ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Pieaugušie ar neinfekciozu uveītu

Pieaugušajiem ar neinfekciozu uveītu parastā sākuma deva ir 80 mg (divas injekcijas vienā dienā), turpina ar 40 mg katru otro nedēļu, sākot 1 nedēļu pēc sākuma devas. Jums jāturpina injicēt Cyltezo tik ilgi, cik norādījis Jūsu ārsts.

Neinfekciozā uveīta gadījumā Cyltezo lietošanas laikā var turpināt lietot kortikosteroīdus vai citas zāles, kas ietekmē imūno sistēmu. Cyltezo var lietot arī vienu pašu.

Vismaz divus gadus veci bērni un pusaudži ar hronisku neinfekciozu uveītu

Bērni no divu gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu < 30 kg

Cyltezo ir pieejams tikai 40 mg pilnšļircē un pildspalvveida pilnšļircē. Tāpēc Cyltezo nav iespējams lietot bērniem, kuriem nepieciešama deva, kas mazāka par pilnu 40 mg devu. Ja nepieciešama alternatīva deva, jāizmanto citas adalimumabu saturošas zāles, kas piedāvā šādu iespēju.

Bērni no divu gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu 30 kg vai vairāk

Cyltezo parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu kombinācijā ar metotreksātu.

Jūsu ārsts var nozīmēt arī 80 mg sākumdevu, kas var tikt lietota vienu nedēļu pirms parasto devu lietošanas uzsākšanas.

Lietošanas metode un ievadīšanas veids

Cyltezo ievada injekcijas veidā zem ādas (subkutānas injekcijas veidā).

Sīkāki norādījumi par to, kā injicēt Cyltezo, ir sniegti 7. punktā „Lietošanas norādījumi”.

Ja esat lietojis Cyltezo vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat injicējis Cyltezo biežāk nekā noteikts, Jums jāsazinās ar ārstu vai farmaceitu un jāpaskaidro, ka esat pārdozējis zāles. Paņemiet līdzi zāļu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis lietot Cyltezo

Ja esat aizmirsis veikt sev injekciju, injicējiet nākamo Cyltezo devu uzreiz, kad atceraties. Tad lietojiet nākamo devu pēc sākumā noteiktā grafika, it kā Jūs nebūtu aizmirsis injicēt devu.

Ja pārtraucat lietot Cyltezo

Lēmumu par Cyltezo lietošanas pārtraukšanu ir jāpaspriež ar ārstu. Pēc ārstēšanas 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 vai vēlāk pēc pēdējās Cyltezo injekcijas.

Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību, ja Jums ir:

- izteikti izsitumi, nātrene vai citas alerģiskas reakcijas pazīmes;
- pietūkusi seja, rokas, kājas;
- apgrūtināta elpošana, rīšana;
- aizdusa slodzes laikā vai atguļoties, vai kāju pietūkums.

Konsultējieties ar ārstu cik ātri vien iespējams, ja Jums ir:

- infekcijas pazīmes – drudzis, slikta dūša, brūces, bojāti zobi, dedzinoša sajūta urinējot;
- vājums vai nogurums;
- klepus;
- tirpas;
- nejutīgums;
- redzes dubultošanās;
- roku vai kāju vājums;
- uztūkums vai vaļējs jēlums, kas nedzīst;
- pazīmes un simptomi, kas liecina par asins sastāva izmaiņām – piemēram, nepārejošs drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums.

Iepriekš minētie simptomi var būt pazīmes zemāk minētajām blakusparādībām, kas novērotas adalimumaba lietošanas gadījumā.

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- reakcijas injekcijas vietā (tostarp sāpes, pietūkums, apsārtums vai nieze);
- elpceļu infekcijas (tai skaitā saaukstēšanās, iesnas, deguna blakusdobumu infekcija, pneimonija);
- galvassāpes;
- vēdera (kuņģa) sāpes;
- slikta dūša un vemšana;
- izsitumi;
- muskuļu sāpes.

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;
- sēnīšu infekcijas;
- locītavu infekcijas;
- labdabīgi audzēji;
- ādas vēzis;
- alerģiskas reakcijas (tai skaitā sezonāla alerģija);
- dehidratācija;
- garastāvokļa svārstības (tai skaitā depresija);
- trauksme;
- grūtības aizmigt;
- jušanas traucējumi, piemēram, tirpšana, durstīšanas sajūta un nejutība;
- migrēna;

- nervu saknīšu nospieduma simptomi (tai skaitā muguras lejasdaļas sāpes un kāju sāpes);
- redzes traucējumi;
- acu iekaisums;
- plakstiņu iekaisums un acu pietūkums;
- vertigo (istabas rotēšanas sajūta);
- sajūta, ka sirds darbojas ļoti ātri;
- paaugstināts asinsspiediens;
- pietvīkums;
- hematoma (ciets audu „pietūkums” ar sarecējušām asinīm);
- 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);
- roku un kāju pirkstu nagu lūšana;
- 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):

- oportunistiskās infekcijas (tai skaitā tuberkuloze un citas infekcijas, kas rodas, ja samazinās organisma pretošanās spēja infekcijai);
- neiroloģiskas infekcijas (tai skaitā vīrusu meningīts);
- acu infekcijas;
- bakteriālas infekcijas;
- divertikulīts (resno zarnu iekaisums un infekcija);
- vēzis;
- tai skaitā limfātiskās sistēmas vēzis (limfoma) un melanoma (ādas vēža veids);
- imūni traucējumi, kas var skart plaušas, ādu un limfmezglus (visbiežāk slimība, ko sauc par sarkoidozi);
- vaskulīts (asinsvadu iekaisums);
- trīce;
- neiropātija (nerva bojājums);
- insults;
- dzirdes zudums, džinkstēšana;
- neregulāra sirdsdarbība, piemēram, sirds pārsitiens;
- sirdsdarbības traucējumi, kuru rezultātā var rasties elpas trūkums vai potīšu pietūkums;
- sirdslēkme;
- maisiņš lielas artērijas sienā, vēnas iekaisums un trombs, asinsvada nosprostojums;
- plaušu slimības, kas izraisa elpas trūkumu (tai skaitā iekaisums);
- plaušu embolija (aizsprostojums plaušu artērijā);
- izsvīdums pleiras telpā (pārmērīga šķidrums uzkrāšanās pleiras dobumā);

- aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas rada stipras sāpes vēderā un mugurā;
- rīšanas traucējumi;
- sejas tūska;
- žultspūšļa iekaisums, žultsakmeņi;
- aknu aptaukošanās (tauku uzkrāšanās aknu šūnās);
- svīšana naktīs;
- rēta;
- patoloģiska muskuļu noārdīšanās;
- sistēmiskā sarkanā vilkēde (tai skaitā ādas, sirds, plaušu, locītavu un citu orgānu sistēmu iekaisums);
- miega traucējumi;
- impotence;
- iekaisumi.

Reti (var ietekmēt līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- leikoze (vēzis, kas skar asinis un kaulu smadzenes);
- smaga alerģiska reakcija ar šoku;
- multiplā skleroze;
- nervu darbības traucējumi (piemēram, acs redzes nerva iekaisums un *Guillain-Barré* sindroms, – slimība, kas var izraisīt muskuļu vājumu, dīvainas sajūtas, tirpšanu rokās un ķermeņa augšdaļā);
- sirdsdarbības apstāšanās;
- plaušu fibroze (rētošanās plaušās);
- zarnu plīsums;
- hepatīts;
- B hepatīta reaktivācija;
- autoimūnais hepatīts (aknu iekaisums, ko izraisījusi paša organisma imūnā sistēma);
- ādas vaskulīts (ādas asinsvadu iekaisums);
- Stīvensa-Džonsona sindroms (agrīnie simptomi ir savārgums, drudzis, galvassāpes un izsitumi);
- sejas tūska, kas saistīta ar alerģiskām reakcijām;
- *erythema multiforme* (iekaisuši ādas izsitumi);
- sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms;
- angioedēma (lokāls ādas pietūkums);
- lihenoida ādas reakcija (niezoši sarkanbrūni ādas izsitumi).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- hepatolienāla T-šūnu limfoma (reti sastopams asins vēzis, bieži ar letālu iznākumu);
- Merķeļa šūnu karcinoma (ādas vēža paveids);
- aknu mazspēja;
- stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu, pasliktināšanās (kad izsitumiem uz ādas pievienojas muskuļu vājums).

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 leikocītu 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 kalcijs 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 1 000 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 Cyltezo

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma/blistera/kastītes pēc "EXP/Derīgs līdz". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Alternatīva uzglabāšana:

Kad nepieciešams (piemēram, kad Jūs ceļojat), atsevišķu Cyltezo pildspalvveida pilnšļirci var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25°C) ne ilgāk kā 14 dienas – sargājot no gaismas. Ja vien pilnšļirce izņemta no ledusskapja uzglabāšanai istabas temperatūrā, pildspalvveida pilnšļirce **jāizlieto 14 dienu laikā vai jāiznīcina**, pat gadījumā, ja pilnšļirce atlikta atpakaļ ledusskapī.

Jums ir jāpieraksta datums, kad pildspalvveida pilnšļirce ir pirmo reizi izņemta no ledusskapja, un datums, pēc kura tā jāiznīcina.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Cyltezo satur

Aktīvā viela ir adalimumabs.

Citas sastāvdaļas ir nātrijs acetāta trihidrāts, ledus etiķskābe, trehalozes dihidrāts, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.

Cyltezo ārējais izskats un iepakojums

Cyltezo 40 mg šķīdums injekcijām (injekcija) pildspalvveida pilnšļircē tiek piegādāts kā 0,8 ml sterils,

dzidrs vai nedaudz opalescējošs 40 mg adalimumaba šķīdums.

Cyltezo pildspalvveida pilnšļirce ir vienreizējas lietošanas pildspalvveida injektorš baltā un zaļā krāsā ar pelēkas krāsas vāciņu, kurā ievietota stikla šļirce ar Cyltezo. Katrā pildspalvveida injektorā pusē ir logs, pa kuru var redzēt šļircē esošo Cyltezo šķīdumu.

Cyltezo pildspalvveida pilnšļirces ir pieejamas iepakojumos, kas satur 1, 2, 4 un 6 pildspalvveida pilnšļirces. 1 pildspalvveida pilnšļirces iepakojums satur 2 spirta salvetes (1 rezerves salvete). 2, 4 un 6 pildspalvveida pilnšļirču iepakojumos katrā pildspalvveida pilnšļircei ir paredzēta 1 spirta salvete. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Cyltezo var būt pieejams pilnšļirces un/vai pildspalvveida pilnšļirces veidā.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Vācija

Ražotājs

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 89 00

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala București
Tel: +40 21 302 28 00

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG.

Citi informācijas avoti

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

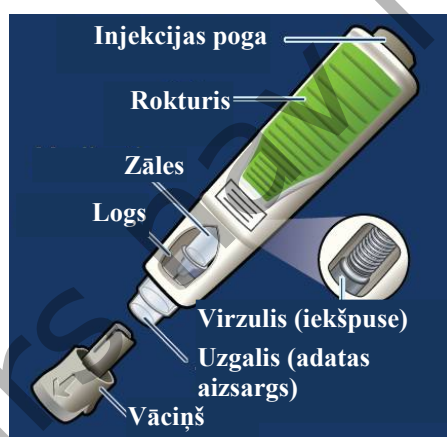
Zāles vairs nav reģistrētas

7. Lietošanas norādījumi

- Turpmākajos norādījumos paskaidrots, kā pašam veikt Cyltezo zemādās injekciju, izmantojot pildspalvveida pilnšļirci. Vispirms uzmanīgi izlasiet visus norādījumus un pēc tam izpildiet tos soli pa solim.
- Pašinjicēšanas tehniku Jums parādīs ārsts, medmāsa vai farmaceits.
- **NEMĒGINIET** injicēt sev zāles, kamēr neesat pārliecināts, ka saprotat, kā tās sagatavot un injicēt.
- Pēc atbilstošas apmācības injekciju varat veikt pats vai to var darīt cita persona, piemēram, ģimenes loceklis vai draugs.
- Katru pildspalvveida pilnšļirci izmantojiet tikai vienai injekcijai.
- Uzglabāt bērniem nepieejamā vietā.

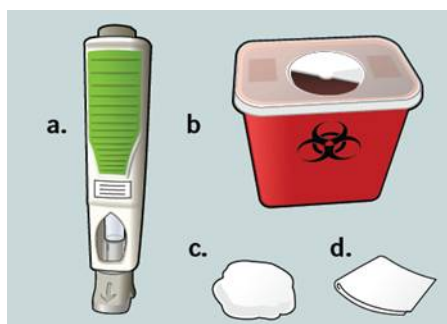
Cyltezo pildspalvveida pilnšļirce

Cyltezo pildspalvveida injektors ir vienreizējas lietošanas pildspalvveida pilnšļirce, ar kuru iespējams ievadīt iepriekš iestatītu zāļu devu.



- **NENONEMIET** vāciņu ātrāk, kā tieši pirms injekcijas (6. solis).

1) Nolieciet vienkopus piederumus



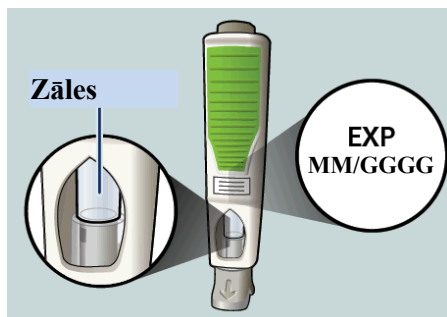
Nolieciet vienkopus piederumus uz **tīras, līdzenas virsmas**:

- vienu Cyltezo pildspalvveida pilnšļirci, kas izņemta no ledusskapja. **Uzgaidiet 30 minūtes**, lai zāles sasiltu. Aukstu zāļu injicēšana var izraisīt diskomfortu;
- asiem priekšmetiem paredzētu konteineru (nav iekļauts);

- c. vates vai marles tamponu (nav iekļauts);
- d. spirta salveti.

Ja Jums nav visi iepriekš minētie piederumi, pirms turpināšanas sazinieties ar farmaceitu.

2) Pārbaudiet pildspalvveida pilnšļirci



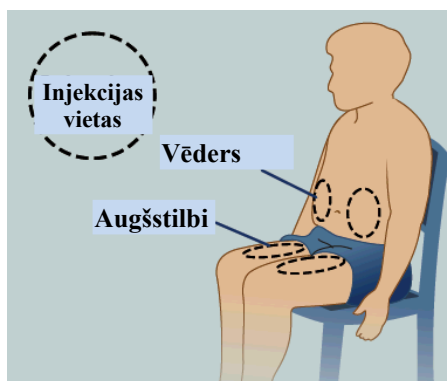
- Pārbaudiet Cyltezo pildspalvveida pilnšļirci, zāles un derīguma termiņu.
- Tas ir normāli, ja zālēs ir redzams viens vai vairāki gaisa burbuļi.
- **NELIETOJIET** Cyltezo pildspalvveida pilnšļirci, ja:
 - ir beidzies derīguma termiņš, kas norādīts uz pildspalvveida pilnšļirces vai kastītes;
 - zāles ir duļķainas, mainījušas krāsu, sasalušas vai satur pārslas vai daļiņas;
 - pildspalvveida pilnšļirce ir saplaisājusi, bojāta vai no tās sūcas šķidrums;
 - pildspalvveida pilnšļirce jau ir lietota;
 - pildspalvveida pilnšļirce ir nokritusi zemē;
 - pildspalvveida pilnšļirce ir atstāta tiešā saules gaismā.

3) Nomazgājiet rokas



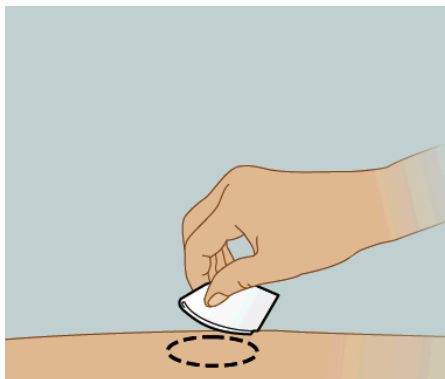
- Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni, tad pilnībā nosusiniet.

4) Izvēlieties injekcijas vietu



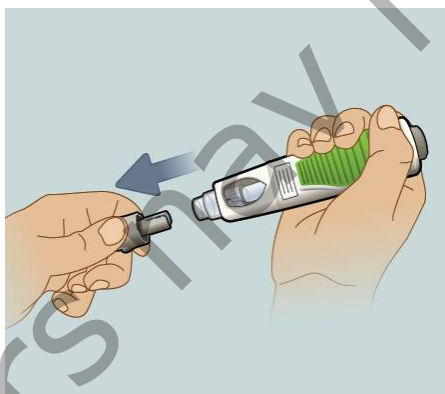
- Izvēlieties rajonu uz **augšstilbiem vai vēdera** (vismaz 5 centimetrus no nabas).
- Katru reizi injekcijai izvēlieties citu vietu vismaz 2,5 centimetru attālumā no iepriekšējās vietas.
- Neizvēlieties vietas, kas ir sāpīgas, ar asinsizplūdumiem vai rētām.
- Neinjicējiet caur drēbēm.

5) Notīriet injekcijas vietu



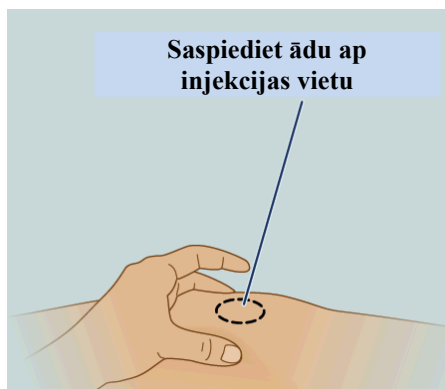
- Injekcijas vietas notīrīšanai izmantojiet spirta salveti.
- Pirms injekcijas vairs nepieskarities šai vietai.

6) Noņemiet vāciņu



- Noņemiet vāciņu, to pavelkot taisnā virzienā prom no pildspalvveida pilnšļirces. Neskrūvējiet vāciņu. Vāciņa skrūvēšana var sabojāt adatu.
- Izmetiet vāciņu asiem priekšmetiem paredzētajā konteinerā.

7) Saspiediet ādu

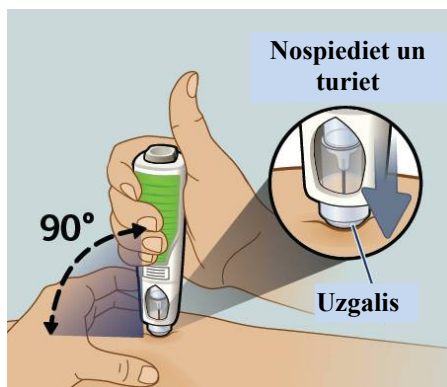


- Uzmanīgi spiediet ādu ap notīrīto injekcijas vietu un stingri turiet. Jūs veiksiet injekciju šajā paceltās ādas vietā.

- Pirms injicēšanas izlasiet 8. darbības A. līdz C. punktu, lai uzzinātu, kā pareizi ievadīt devu.

8) Pirms injicēšanas izlasiet 8. darbības A. līdz C. punktu, lai uzzinātu, kā pareizi ievadīt devu.

A. Sagatavojieties ievadīt devu



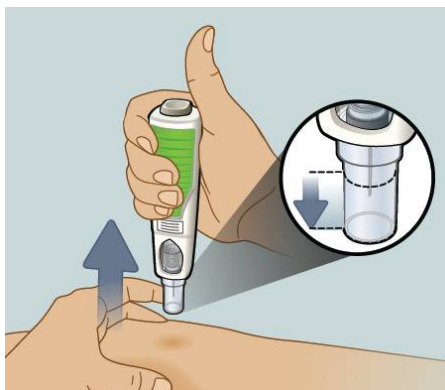
- Turiet pildspalvveida pilnšļirci tieši perpendikulāri injekcijas vietai (90 grādu leņķī). Mēģiniet neaizsegt logu ar roku.
- Stingri piespiediet uzgali saspīestajai injekcijas vietai. Injekcijas poga atbloķēsies un būs gatava lietošanai.

B. Ievadiet devu

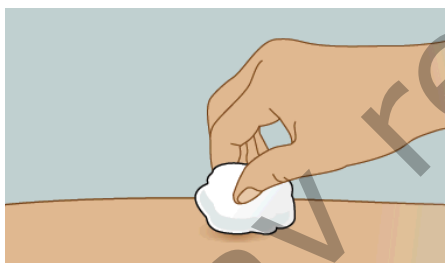


- Ievadiet **visu devu**:
 - vienu reizi nospiediet injekcijas pogu (Jums vajadzētu izdzirdēt „klikšķi”, kas norāda uz injekcijas sākumu) un turiet pildspalvveida pilnšļirci piespiestu cieši pie ādas, kamēr **lēni aizskaitāt līdz 10**;
 - injekcijas laikā nekustiniet pildspalvveida pilnšļirci;
- pirms pildspalvveida šļirces izvilkšanas no ādas apstipriniet, ka ir ievadīta visa deva, pārlicinoties, ka virzulis ir sasniedzis pildspalvveida pilnšļirces apakšu (redzams logā).

C. Izvelciet pildspalvveida pilnšļirci



- Paceliet pildspalvveida pilnšļirci uz augšu taisnā leņķī attiecībā pret ādu. Adatas aizsargs automātiski nobīdās uz leju un nosedz adatu.
- Ja nepieciešams, virs injekcijas vietas piespiediet vates vai marles tamponu, lai apturētu asiņošanu.
- Neberzējiet injekcijas vietu.



9) Izmetiet Cyltezo pildspalvveida pilnšļirci



- Nemēģiniet lietot Cyltezo pildspalvveida pilnšļirci atkārtoti.
- Izmetiet visu Cyltezo pildspalvveida pilnšļirci asiem priekšmetiem paredzētajā konteinerā.
- Asiem priekšmetiem paredzēto konteineru vienmēr uzglabājiet bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Ja ar injekciju kaut kas nav kārtībā, nelietojiet citu Cyltezo pildspalvveida pilnšļirci. Zvaniet savam veselības aprūpes speciālistam.