I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Hefiya 20 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Hefiya 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Hefiya 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Hefiya 20 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

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

Hefiya 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

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

Hefiya 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

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

Adalimumabs ir cilvēka rekombinēta monoklonāla antiviela, kas iegūta, izmantojot Ķīnas kāmju olnīcu šūnas.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija) pilnšļircē
Šķīdums injekcijām (injekcija) pildspalvveida pilnšļircē (SensoReady)

Dzidrs līdz viegli opalescējošs, bezkrāsains vai mazliet iedzeltens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts

Hefiya kombinācijā ar metotreksātu indicēts:

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

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

Lietojot adalimumabu kombinācijā ar metotreksātu, rentgenoloģiski samazinājās locītavu bojājumu progresēšanas ātrums un uzlabojās locītavu fiziskā funkcija.

Juvenīls idiopātisks artrīts

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts

Hefiya kombinācijā ar metotreksātu ir indicēts aktīva poliartikulāra juvenīla idiopātiska artrīta ārstēšanai pacientiem no 2 gadu vecuma, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz vienu vai vairākiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (SMPRL). Hefiya 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

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

Aksiāls spondiloartrīts

Ankilozējošais spondilīts (AS)

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

Aksiāls spondiloartrīts bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma

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

Psoriātiskais artrīts

Hefiya indicēts aktīva un progresējoša psoriātiska artrīta ārstēšanai pieaugušajiem, ja atbildes reakcija uz iepriekšēju slimību modificējošu pretreimatisma medikamentozu terapiju nav bijusi pietiekama.

Pierādīts, ka adalimumabs palēnina perifēro locītavu bojājumu progresēšanu, kas pacientiem ar daudzu locītavu simetriskiem slimības apakštipiem noteikts rentgenogrammā (skatīt 5.1. apakšpunktu), kā arī uzlabo fizisko stāvokli.

Psoriāze

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

Perēkļainā psoriāze bērniem

Hefiya indicēts smagas hroniskas perēkļainās psoriāzes ārstēšanai pusaudžiem un bērniem no 4 gadu vecuma, kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija vai kuri nav piemēroti sistēmiskai terapijai un fototerapijai.
Hidradenitis suppurativa (HS)

Hefiya ir indicēts aktīva vidēji smaga vai smaga *hidradenitis suppurativa* (*acne inversa*) ārstēšanai pieaugušiem 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

Hefiya ir indicēts 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

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

Čūlainais kolīts

Hefiya ir indicēts vidēji smaga vai smaga aktīva čūlainā kolīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju, tajā skaitā kortikosteroīdiem un 6- merkaptopurīnu (6-MP) vai azatioprīnu (AZA), kā arī pacientiem, kuriem ir šādas terapijas nepanesamība vai medicīniskas kontrindikācijas.

Čūlainais kolīts bērniem

Hefiya ir indicēts vidēji smaga vai smaga aktīva čūlainā kolīta ārstēšanai pediatriskiem pacientiem (no 6 gadu vecuma), kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju, tajā skaitā kortikosteroīdiem un/vai 6- merkaptopurīnu (6-MP) vai azatioprīnu (AZA), kā arī pacientiem, kuriem ir šādas terapijas nepanesamība vai tā medicīniskas kontrindikācijas.

Uveīts

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

Uveīts bērniem

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

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Hefiya jāsāk un jāuzrauga ārstiem-speciālistiem ar pieredzi tādu slimību diagnosticēšanā un ārstēšanā, kurām ir indicēts Hefiya. Pirms ārstēšanas ar Hefiya uzsākšanas oftalmologiem ieteicams konsultēties ar atbilstošu speciālistu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ar Hefiya ārstētiem pacientiem jāizsniedz Pacienta atgādinājuma kartīte.

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

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

Devas

Reimatoīdais artrīts

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

Ārstēšanas laikā ar Hefiya 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 dažiem pacientiem, kuriem pavājinās atbildes reakcija uz 40 mg Hefiya 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 nedēļu ārstēšanas laikā. Jāpārskata terapijas turpināšana 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 adalimumaba lietošanu 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 Hefiya deva pacientiem ar ankilozējošo spondilītu, aksiālu spondiloartrītu bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma un psoriātisku artrītu ir 40 mg adalimumaba, ko ievada katru otro nedēļu vienas devas veidā subkutānā injekcijā.

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

Psoriāze

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

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

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

Hidradenitis suppurativa

Ieteicamā Hefiya dozēšanas shēma *hidradenitis suppurativa* (HS) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ir sākotnēji 160 mg 1. dienā (ievadītas četru 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai divu 40 mg injekciju veidā dienā divas dienas pēc kārtas), pēc tam 80 mg divas nedēļas vēlāk 15. dienā (ievadītas

divu 40 mg injekciju veidā vienā dienā). Divas nedēļas vēlāk (29. dienā) turpināt ar 40 mg devu katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu (divas 40 mg injekcijas vienā dienā). Ārstēšanas laikā ar Hefiya var turpināt antibiotiku lietošanu, ja tas ir nepieciešams. Ārstēšanas laikā ar Hefiya ir ieteicams katru dienu pacientam veikt HS ādas bojājumu ārēju antiseptisku apstrādi.

Pacientiem, kuriem 12 nedēļu laikā nav uzlabošanās, terapijas turpināšana ir atkārtoti rūpīgi jāapsver. Ja ārstēšana tiek pārtraukta, Hefiya 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu var tikt atkal atsākta (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Periodiski ir jānovērtē ilgtermiņa ārstēšanas ieguvumi un risks (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Krona slimība

Ieteicamā Hefiya indukcijas 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), pēc tam 80 mg 2. nedēļā (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), apzinoties, ka indukcijas periodā ir augstāks blakusparādību risks.

Pēc indukcijas ārstēšanas ieteicamā deva ir 40 mg katru otro nedēļu, subkutānas injekcijas veidā. Ja pacients ir pārtraucis Hefiya lietošanu un slimības pazīmes un simptomi atjaunojas, Hefiya var ievadīt 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 ir atbildes reakcijas pavājināšanās, lietojot 40 mg Hefiya katru otro nedēļu, var būt lietderīga devas palielināšana līdz 40 mg Hefiya katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Dažiem pacientiem, kuriem nav bijusi atbildes reakcija līdz 4. nedēļai, var būt lietderīga balstterapija līdz 12. nedēļai. Pacientam, kuram nav bijusi atbildes reakcija šajā periodā, terapijas turpināšana ir atkārtoti rūpīgi jāapsver.

Čūlainais kolīts

Ieteicamā Hefiya indukcijas dozēšanas shēma pieaugušiem pacientiem vidēji smaga un smaga čūlainā kolīta ārstēšanai ir 160 mg 0. nedēļā (devu var ievadīt četru 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai divu 40 mg injekciju veidā dienā divas dienas pēc kārtas) un 80 mg 2. nedēļā (divas 40 mg injekcijas vienā dienā). Pēc indukcijas 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 Hefiya katru otro nedēļu, var būt lietderīga devas palielināšana līdz 40 mg Hefiya katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Pieejamie dati liecina, ka klīnisko atbildes reakciju parasti panāk 2–8 ārstēšanas nedēļās. Terapiju ar Hefiya nevajadzētu turpināt pacientiem, kuriem šajā laika periodā nav atbildes reakcijas.

Uveīts

Ieteicamā Hefiya sākotnējā deva pieaugušiem pacientiem ar uveītu ir 80 mg, kam seko 40 mg katru otro nedēļu, sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas. Pieredze par ārstēšanas uzsākšanu ar

adalimumaba monoterapiju ir ierobežota. Terapiju ar Hefiya 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 Hefiya 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

Šajās pacientu populācijās adalimumabs nav pētīts. Ieteikumus par devām sniegt nevar.

Pediatriskā populācija

Juvenīls idiopātisks artrīts

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts no 2 gadu vecuma

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

1. tabula. Hefiya deva pacientiem ar poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu

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

Pieejamie dati liecina, ka klīniskā atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 12 ārstēšanas nedēļu laikā. Pacientam, kuram šajā laika periodā nav atbildes reakcijas, ārstēšanas turpināšana ir atkārtoti rūpīgi jāapsver.

Adalimumabs nav piemērots lietošanai pacientiem, jaunākiem par 2 gadiem šīs indikācijas gadījumā.

Ar entezītu saistīts artrīts

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

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

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

Adalimumabs nav pētīts pacientiem, jaunākiem par 6 gadiem, kuriem ir ar entezītu saistīts artrīts.

Perēkļainā psoriāze bērniem

Ieteicamā Hefiya deva 4–17 gadus veciem pacientiem ar perēkļaino psoriāzi ir atkarīga no ķermeņa masas (3. tabula). Hefiya ievada subkutānas injekcijas veidā.

3. tabula. Hefiya deva pediatriskiem pacientiem ar perēkļaino psoriāzi

Pacienta ķermeņa masa	Devu shēma
no 15 kg līdz < 30 kg	Sākumdeva ir 20 mg, pēc tam 20 mg katru otro nedēļu, sākot vienu nedēļu pēc sākumdevas ievadīšanas
≥ 30 kg	Sākumdeva ir 40 mg, pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot vienu nedēļu pēc sākumdevas ievadīšanas

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

Ja ir indicēta atkārtota ārstēšana ar adalimumabu, jāievēro augstāk minētie norādījumi par devām un ārstēšanas ilgumu.

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

Adalimumabs nav piemērots lietošanai pacientiem, jaunākiem par 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 Hefiya 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 Hefiya, ievadot katru otro nedēļu, var apsvērt devas palielināšanu – 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

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

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

Ja ārstēšana pārtraukta, Hefiya 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, jaunākiem par 12 gadiem šīs indikācijas gadījumā.

Krona slimība bērniem

Ieteicamā Hefiya deva 6–17 gadus veciem pacientiem ar Krona slimību ir atkarīga no ķermeņa masas (4. tabula). Hefiya ievada subkutānas injekcijas veidā.

4. tabula. Hefiya deva pediatriskiem pacientiem ar Krona slimību

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

Pacientiem, kuriem ir nepietiekama atbildes reakcija, var palīdzēt devu palielināšana.

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

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

Adalimumabs nav piemērots lietošanai bērniem, jaunākiem par 6 gadiem šīs indikācijas gadījumā.

Čūlainais kolīts bērniem

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

5. tabula. Hefiya deva pediatriskiem pacientiem ar čūlaino kolītu

Pacienta ķermeņa masa	Indukcijas deva	Balstdeva, sākot no 4. nedēļas*
< 40 kg	• 80 mg 0. nedēļā (ievada divu 40 mg injekciju veidā vienā dienā) un • 40 mg 2. nedēļā (ievada vienas 40 mg injekcijas veidā)	• 40 mg katru otro nedēļu
≥ 40 kg	• 160 mg 0. nedēļā (ievada četru 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai pa divām 40 mg injekcijām dienā divas dienas pēc kārtas) un • 80 mg 2. nedēļā (ievada divu 40 mg injekciju veidā vienā dienā)	• 80 mg katru otro nedēļu

* Pediatriskiem pacientiem, kuri Hefiya lietošanas laikā sasniedz 18 gadu vecumu, jāturpina saņemt nozīmēto balstdevu.

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

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

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

Uveīts bērniem

Ieteicamā Hefiya deva pacientiem no 2 gadu vecuma, kuriem ir uveīts, ir atkarīga no ķermeņa masas (6. tabula). Hefiya ievada subkutānas injekcijas veidā.

Ārstējot uveītu bērniem, nav pieredzes ārstēšanā ar adalimumabu bez vienlaicīgas ārstēšanas ar metotreksātu.

6. tabula. Hefiya deva pediatriskiem pacientiem ar uveītu

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

Uzsākot ārstēšanu ar Hefiya, vienu nedēļu pirms balstterapijas uzsākšanas pacientiem ar ķermeņa masu < 30 kg var ievadīt vienu 40 mg piesātinošu devu, bet pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 30 kg var ievadīt vienu 80 mg piesātinošu devu. Klīniskie dati par adalimumaba piesātinošās devas izmantošanu bērniem līdz < 6 gadu vecumam nav pieejami (skatīt 5.2. apakšpunktu).

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

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

Adalimumabs nav piemērots lietošanai bērniem, jaunākiem par 4 gadiem šīs indikācijas gadījumā.

Psoriātisks artrīts un aksiāls spondiloartrīts, tai skaitā ankilozējošais spondilīts

Adalimumabs nav piemērots lietošanai pediatriskā populācijā ankilozējoša spondilīta un psoriātiska artrīta indikāciju gadījumā.

Lietošanas veids

Hefiya lieto subkutānas injekcijas veidā.
Pilnīgi norādījumi par lietošanu ir sniegti lietošanas instrukcijā.

Adalimumambs ir pieejams citos stiprumos un zāļu formās.

4.3. Kontrindikācijas

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

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

Vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja (III/IV pakāpe pēc Ņujorkas Sirds asociācijas (*New York Heart Association, NYHA* klasifikācijas) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

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

Infekcijas

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

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

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

Nopietnas infekcijas

Pacientiem, kuri saņēmuši adalimumabu, ziņots par nopietnām infekcijām, tai skaitā sepsi, bakteriālām, mikobaktēriju, invazīvām sēnīšu, parazītu, vīrusu vai citām oportūnistiskām infekcijām, piemēram, listeriozi, legionelozi un pneimocistozi.

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

Tuberkuloze

Ziņots par tuberkulozi, tai skaitā 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 Hefiya, visi pacienti jāpārbauda, vai viņiem nav aktīva un neaktīva (latenta) tuberkulozes infekcija. Šai pārbaudei jāietver detalizēta pacienta tuberkulozes anamnēzes vai iespējamas iepriekšējas saskares ar cilvēkiem ar aktīvu tuberkulozi un iepriekš un/vai pašlaik veiktas imūnsupresīvas terapijas medicīniska izvērtēšana. Visiem pacientiem jāveic atbilstoši skrīninga testi (t.i., tuberkulīna ādas tests un krūškurvja rentgenogramma) (jāievēro vietējie ieteikumi). Šo testu veikšanu un rezultātus jāatzīmē Pacienta atgādinājuma kartītē. Atgādinām ārstiem par pseidonegatīva tuberkulīna ādas testa rezultāta iespējamību, īpaši smagi slimiem pacientiem vai pacientiem ar pavājinātu imunitāti.

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

Visos zemāk aprakstītajos gadījumos ļoti rūpīgi jāvērtē terapijas ieguvuma/riska attiecība.

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

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

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

Neraugoties uz tuberkulozes profilaktisku ārstēšanu, pacientiem, kas ārstēti ar adalimumabu, 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 Hefiya 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, novērotas oportūnistiskas infekcijas, tai skaitā invazīvas sēnīšu infekcijas. Ne vienmēr pacientiem, kuri lietoja TNF-antagonistus, šīs infekcijas atklāja, tāpēc bija novēlota nepieciešamā ārstēšana, kas dažkārt 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 Hefiya lietošana nekavējoties jāpārtrauc. Šiem pacientiem empīrisku pretsēnīšu terapijas diagnozi un nozīmēšanu jāuzsāk konsultējoties ar ārstu, kuram ir pieredze pacientu aprūpē ar invazīvām sēnīšu infekcijām.

<u>B hepatīta reaktivācija</u>

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

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

<u>Neiroloģiski traucējumi</u>

TNF-antagonistu, tai skaitā adalimumaba, lietošana retos gadījumos bijusi saistīta ar centrālās nervu sistēmas demielinizējošas slimības, tai skaitā multiplās sklerozes un redzes nerva iekaisuma, un perifērās demielinizējošas slimības, tai skaitā *Guillain-Barre* sindroma, klīnisko simptomu un/vai radiogrāfisko pierādījumu pirmreizēju rašanos vai pastiprināšanos. Ārstam jāievēro piesardzība, apsverot Hefiya lietošanu pacientiem ar iepriekš pastāvošiem vai nesen atklātiem demielinizējošiem centrālās vai perifērās nervu sistēmas traucējumiem; ja attīstās kāds no šiem traucējumiem, jāapsver Hefiya lietošanas pārtraukšana. Ir zināma acs vidusslāņa uveīta saistība ar demielinizējošiem centrālās

nervu sistēmas traucējumiem. Pacientiem ar neinfekciozu vidusslāņa uveītu pirms Hefiya lietošanas uzsākšanas un regulāri terapijas laikā jāizvērtē nervu sistēmas stāvoklis, lai novērtētu jau esošus demielinizējošus centrālās nervu sistēmas traucējumus vai to attīstību.

Alerģiskas reakcijas

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

Imūnsupresija

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

Ļaundabīgi audzēji un limfoproliferatīvi traucējumi

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

Pēcreģistrācijas laikā bērniem, pusaudžiem un jauniem pieaugušajiem (līdz 22 gadu vecumam), kurus ārstēja ar TNF-antagonistiem (terapijas uzsākšana ≤ 18 gadu vecuma), ieskaitot adalimumabu, ir ziņots par ļaundabīgiem audzējiem, daži bija letāli. Apmēram puse no šiem gadījumiem bija limfomas. Citi gadījumi bija daudzveidīgi ļaundabīgie audzēji, ieskaitot 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 iekaisīgu zarnu slimību ārstēšanai. Azatioprīna vai 6-merkaptopurīna un Hefiya kombinācijas potenciālais risks ir rūpīgi jāapsver. Pacientiem, kas ārstēti ar Hefiya, nevar izslēgt hepatolienālas T-šūnu limfomas risku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pētījumi, kuros būtu iekļauti pacienti ar ļaundabīgiem audzējiem anamnēzē vai tādi, kuriem ārstēšana ar adalimumabu turpināta pēc ļaundabīga audzēja attīstīšanās, nav veikti. Tāpēc, apsverot Hefiya 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 Hefiya un tās laikā ir jāpārbauda, vai nav nemelanomas ādas vēža. Ar TNF antagonistiem, tai skaitā adalimumabu, ārstētiem pacientiem ziņots arī par melanomu un Merkela 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 ziņots par ļaundabīgiem audzējiem, pārsvarā plaušās vai galvā un kaklā. Visiem pacientiem anamnēzē bija izteikta smēķēšana.

Tāpēc, lietojot jebkuru TNF-antagonistu HOPS pacientiem, kā arī pacientiem ar paaugstinātu ļaundabīgu audzēju risku izteiktas smēķēšanas dēļ, ir jāievēro piesardzība.

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

Hematoloģiskas reakcijas

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

Vakcinācija

Pētījumā 226 pieaugušiem pacientiem 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 pārnešanu ar dzīvām vakcīnām pacientiem, kuri saņem adalimumabu, nav pieejami.

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

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

Sastrēguma sirds mazspēja

Cita TNF-antagonista klīniskajā pētījumā novēroja sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanos un palielinātu mirstību no sastrēguma sirds mazspējas. Pacientiem, kuri saņem adalimumabu, novēroti arī sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanās gadījumi. Pacientiem ar vieglu sirds mazspēju (I/II pakāpe pēc *NYHA* klasifikācijas) Hefiya jālieto uzmanīgi. Hefiya 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 Hefiya jāpārtrauc.

Autoimūni procesi

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

Vienlaicīga bioloģisku SMPRL vai TNF-antagonistu lietošana

Klīniskos pētījumos ar vienlaicīgu anakinras un cita TNF-antagonista – etanercepta – lietošanu novērota nopietnu infekciju attīstība, un, salīdzinot ar etanercepta monoterapiju, papildu klīniskā ieguvuma nebija. Kombinētas etanercepta un anakinras terapijas laikā novēroto blakusparādību veida dēļ līdzīga toksiska iedarbība iespējama arī anakinras kombināciju ar citiem TNF-antagonistiem

lietošanas gadījumā. Tāpēc adalimumaba un anakinras kombinācija nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

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

Ķirurģiskas operācijas

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

Tievo zarnu aizsprostojums

Neveiksmīga Krona slimības ārstēšana var liecināt par fiksētu fibrotisku striktūru, kas, iespējams, jāārstē ķirurģiski. Pieejamie dati liecina, ka adalimumabs nepastiprina un neizraisa striktūras.

Gados vecāki cilvēki

Nopietnas infekcijas bija biežāk pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu un bija vecāki par 65 gadiem (3,7 %), nekā tiem, kuri 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.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) uz 0,8 ml devu un 0,4 ml devu, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

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

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ieteicams lietot atbilstošu kontracepcijas metodi, lai nepieļautu grūtniecības iestāšanos, un kontracepcijas metode jāturpina lietot vēl vismaz piecus mēnešus pēc pēdējās Hefiya devas lietošanas.

Grūtniecība

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

Prospektīvā kohortu reģistrā tika iekļautas 257 sievietes ar reimatoīdo artrītu (RA) vai Krona slimību (KS), kuras lietoja adalimumabu vismaz pirmā trimestra laikā, un 120 sievietes ar RA vai KS, kuras adalimumabu nelietoja. Primārais mērķa kritērijs bija nopietnu iedzimtu defektu sastopamība dzimšanas brīdī. Tādu grūtniecību īpatsvars, kuru rezultātā piedzima vismaz viens dzīvs bērns ar nopietnu iedzimtu defektu, bija 6/69 (8,7 %) ar adalimumabu ārstētām RA slimniecēm 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 oportūnistisku infekciju – sastopamība ar adalimumabu ārstētajām sievietēm un neārstētajām sievietēm būtiski neatšķīrās, un netika ziņots par nedzīvi dzimušiem bērniem vai ļaundabīgiem audzējiem. Datu interpretāciju var ietekmēt pētījuma metodoloģiskie ierobežojumi, tostarp mazais paraugkopas lielums un plānojums bez randomizēšanas.

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

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

Barošana ar krūti

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

Fertilitāte

Preklīniskie dati par adalimumaba ietekmi uz fertilitāti nav pieejami.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

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

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

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots biežāk, 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 nopietnām blakusparādībām. Tādi TNF antagonisti kā adalimumabs ietekmē imūno sistēmu, un to lietošana var pavājināt organisma aizsargspējas pret infekcijām un vēzi.

Adalimumaba lietošanas gadījumā ziņots arī par letālām un dzīvībai bīstamām infekcijām (tai skaitā sepsi, oportūnistiskām infekcijām un *TB*), HBV reaktivāciju un dažādām ļaundabīgām slimībām (tai skaitā leikozi, limfomu un *HSTCL*).

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

Pediatriskā populācija

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk sniegtais blakusparādību saraksts pamatojas uz klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas perioda pieredzi. 7. tabulā blakusparādības sakārtotas atbilstoši orgānu sistēmām (OSK) un sastopamības biežuma: ļoti bieži (≥ 1/10); bieži (no ≥ 1/100 līdz < 1/10); retāk (no ≥ 1/1000 līdz < 1/100), reti (no ≥ 1/10 000 līdz < 1/1000); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā.

Norādīts vislielākais biežums, kāds novērots dažādu indikāciju gadījumā. OSK ailē pievienota zvaigznīte (*), ja sīkāka informācija atrodama citviet 4.3., 4.4. un 4.8. apakšpunktā.

7. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Blakusparādība
Infekcijas un infestācijas*	Ļoti bieži	Elpceļu infekcijas (tai skaitā dziļo un augšējo elpceļu infekcija, pneimonija, sinusīts, faringīts, nazofaringīts un herpes vīrusa izraisīta pneimonija)
	Bieži	Vispārējas infekcijas (tai skaitā sepse, kandidoze un gripa), zarnu trakta infekcijas (tai skaitā vīrusu izraisīts gastroenterīts), ādas un mīksto audu infekcijas (tai skaitā paronihija, celulīts, impetigo, nekrotizējošs fascīts un *herpes zoster*), auss infekcijas, mutes dobuma infekcijas (tai skaitā *herpes simplex*, mutes dobuma *herpes* un zobu infekcijas), reproduktīvās sistēmas infekcijas (tai skaitā vulvovaginála sēnīšu infekcija), urīnceļu infekcijas (tai skaitā pielonefrīts), sēnīšu infekcijas, locītavu infekcijas
	Retāk	Neiroloģiskas infekcijas (tai skaitā vīrusu meningīts), oportūnistiskās infekcijas un tuberkuloze (tai skaitā kokcidiomikoze, histoplazmoze un *Mycobacterium avium complex* 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 vēzis), labdabīgs audzējs
	Retāk	Limfoma**, parenhimatoza orgāna audzējs (tai skaitā krūts vēzis, plaušu audzējs un vairogdziedzera audzējs), melanoma**
	Reti	Leikoze[1)]
	Nav zināms	Hepatolienāla T šūnu limfoma[1)] Merkela šūnu karcinoma (neiroendokrīna ādas karcinoma)[1)] Kapoši sarkoma
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi*	Ļoti bieži	Leikopēnija (tai skaitā neitropēnija un agranulocitoze), anēmija
	Bieži	Leikocitoze, trombocitopēnija
	Retāk	Idiopātiska trombocitopēniskā purpura
	Reti	Pancitopēnija

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Blakusparādība
Imūnās sistēmas traucējumi*	Bieži	Hipersensitivitāte, alerģijas (tai skaitā sezonāla alerģija)
	Retāk	Sarkoidoze[1)], vaskulīts
	Reti	Anafilakse[1)]
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts lipīdu līmenis
	Bieži	Hipokaliēmija, paaugstināts urīnskābes līmenis, patoloģisks nātrija līmenis asinīs, hipokalcēmija, hiperglikēmija, hipofosfatēmija, dehidratācija
Psihiskie traucējumi	Bieži	Garastāvokļa svārstības (tai skaitā depresija), trauksme, bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi*	Ļoti bieži	Galvassāpes
	Bieži	Parestēzijas (tai skaitā hipoestēzija), migrēna, nervu saknīšu nospiedums
	Retāk	Akūti cerebrovaskulāri traucējumi[1)], trīce, neiropātija
	Reti	Multiplā skleroze demielinizējoši traucējumi (piemēram, redzes nerva neirīts, *Guillain-Barré* sindroms)[1)]
Acu bojājumi	Bieži	Redzes traucējumi, konjunktivīts, blefarīts, acu pietūkums
	Retāk	Diplopija
Ausu un labirinta bojājumi	Bieži	Reibonis
	Retāk	Kurlums, troksnis ausīs

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Blakusparādība
Sirds funkcijas traucējumi*	Bieži	Tahikardija
	Retāk	Miokarda infarkts[1)], aritmija, sastrēguma sirds mazspēja
	Reti	Sirds apstāšanās
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Hipertensija, pietvīkums, hematoma
	Retāk	Aortas aneirisma, vaskulāra artēriju oklūzija, tromboflebīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības*	Bieži	Astma, aizdusa, klepus
	Retāk	Plaušu embolija[1)], intersticiāla plaušu slimība, hroniska obstruktīva plaušu slimība, pneimonīts, izsvīdums pleiras telpā[1)]
	Reti	Plaušu fibroze[1)]
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Vēdera sāpes, slikta dūša un vemšana
	Bieži	Kuņģa un zarnu trakta asiņošana, dispepsija, gastroezofageālā atviļņa slimība, sausais (Šēgrena) sindroms
	Retāk	Pankreatīts, disfāgija, sejas tūska
	Reti	Zarnu perforācija[1)]
Aknu unžults izvades sistēmas traucējumi*	Ļoti bieži	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis
	Retāk	Holecistīts un holelitiāze, aknu steatoze, paaugstināts bilirubīna līmenis
	Reti	Hepatīts, B hepatīta reaktivācija[1)], autoimūnais hepatīts[1)]
	Nav zināms	Aknu mazspēja[1)]

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Blakusparādība
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Izsitumi (tai skaitā eksfoliatīvi izsitumi)
	Bieži	Psoriāzes pastiprināšanās vai pirmreizēja parādīšanās (tai skaitā palmoplantāra pustuloza psoriāze)[1)], nātrene, asinsizplūdumi (tai skaitā purpura), dermatīts (tai skaitā ekzēma), onihoklāzija, hiperhidroze, alopēcija[1)], nieze
	Retāk	Svīšana naktīs, rēta
	Reti	Erythema multiforme[1)], Stīvensa-Džonsona sindroms[1)], angioedēma[1)], ādas vaskulīts[1)], lihenoīda ādas reakcija[1)]
	Nav zināms	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, sistēmiska sarkanā vilkēde
	Reti	Sarkanajai vilkēdei līdzīgs sindroms[1)]
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	Nieru darbības traucējumi,
	Retāk	Hematūrija 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

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Blakusparādība
Izmeklējumi*	Bieži	Asinsreces un asiņošanas traucējumi (tai skaitā pagarināts aktivizētā parciālā tromboplastīna laiks), pozitīvs autoantivielu tests (tai skaitā antivielas pret dubultspirāles DNS), paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs
	Nav zināms	Ķermeņa masas pieaugums[2)]
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas*	Bieži	Dzīšanas traucējumi

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

** tai skaitā atklātie pētījumu turpinājumi.

1) ietverot datus no spontānajiem ziņojumiem.

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

Hidradenitis suppurativa

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 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 aktīvas kontrolzāles. Reakciju dēļ injekcijas vietā zāļu lietošana parasti nebija jāpārtrauc.

Infekcijas

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

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

Kontrolētajos un atklātos pētījumos pieaugušajiem un bērniem ar adalimumabu ziņots par nopietnām infekcijām (tai skaitā par letālām infekcijām, kas radās reti), piemēram, bija ziņojumi par tuberkulozi (tai skaitā miliāru un ārpusplaušu lokalizācijas) un invazīvām oportūnistiskām infekcijām (piemēram, diseminēta un ārpusplaušu histoplazmoze, blastomikoze, kokcidioidomikoze, pneimocista, 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 pediatriskiem 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 pediatriskiem pacientiem ar kopējo 498,1 pacientgada lietošanas pieredzi, adalimumaba pētījumos pediatriskiem pacientiem ar Krona slimību netika novēroti ļaundabīgi audzēji. 77 pediatriskiem pacientiem ar kopējo 80,0 pacientgadu lietošanas pieredzi, adalimumaba pētījumā pediatriskiem pacientiem ar hronisku perēkļaino psoriāzi, netika novēroti ļaundabīgi audzēji. Adalimumaba pētījumā pediatriskiem pacientiem ar čūlaino kolītu 93 pediatriskiem pacientiem ar 65,3 pacientgadu kopējo lietošanas pieredzi ļaundabīgi jaunveidojumi netika novēroti. 60 pediatriskiem pacientiem ar uveītu, kuriem adalimumaba pētījuma laikā šo zāļu iedarbības ilgums bija 58,4 pacientgadi, ļaundabīgi audzēji netika novēroti.

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

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

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

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

Autoantivielas

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

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Kontrolētajos 3. fāzes pētījumos ar adalimumabu ārstētiem reimatoīdā un psoriātiskā artrīta pacientiem ar novērošanas periodu no 4 līdz 104 nedēļām ALAT paaugstināšanās ≥ 3 x NAR (normas augšējā robeža) bija 3,7 % ar adalimumabu ārstēto pacientu un 1,6 % ar kontrolzālēm ārstēto pacientu.

Kontrolētajos 3. fāzes pētījumos ar adalimumabu ārstētiem poliartikulārā juvenīlā idiopātiska artrīta pacientiem, kuri bija 4 – 17 gadus veci, un ar entezītu saistīta artrīta pacientiem, kuri bija 6 – 17 gadus veci, ALAT paaugstinājās ≥ 3 x NAR 6,1 % ar adalimumabu ārstēto pacientu un 1,3 % ar kontrolzālēm ārstēto pacientu. Vairums ALAT paaugstināšanās gadījumu radās, vienlaicīgi lietojot metotreksātu. Neviens ALAT paaugstināšanās gadījums ≥ 3 x NAR neradās 3. fāzes pētījumā ar adalimumabu ārstētiem pacientiem ar poliartikulāro juvenīlo idiopātisko artrītu vecumā no 2 līdz < 4 gadiem.

Kontrolētajos 3. fāzes pētījumos ar adalimumabu ārstētiem Krona slimības un čūlainā kolīta pacientiem ar novērošanas periodu no 4 līdz 52 nedēļām ALAT paaugstināšanās ≥ 3 x NAR radās 0,9 % ar adalimumabu ārstēto pacientu un 0,9 % ar kontrolzālēm ārstēto pacientu.

3. fāzes adalimumaba pētījumos pediatriskiem pacientiem ar Krona slimību, kurā izvērtēja divu no ķermeņa masas atkarīgu devu balstterapijas shēmu pēc indukcijas terapijas, kas bija atkarīga no ķermeņa masas, līdz pat 52 terapijas nedēļām efektivitāti un drošumu, ALAT paaugstināšanās ≥ 3 x NAR bija 2,6 % (5/192) pacientu, no kuriem 4 vienlaicīgi saņēma imūnsupresantus.

Kontrolētajos 3. fāzes pētījumos ar adalimumabu ārstētiem perēkļainās psoriāzes pacientiem ar novērošanas periodu no 12 līdz 24 nedēļām ALAT paaugstināšanās ≥ 3 x NAR bija 1,8 % ar adalimumabu ārstēto pacientu un 1,8 % ar kontrolzālēm ārstēto pacientu.

Neviens ALAT paaugstināšanās gadījums ≥ 3 x NAR neradās 3. fāzes pētījumā ar adalimumabu ārstētiem 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 no 12 līdz 16 nedēļām ALAT paaugstināšanās ≥ 3 x NAR bija 0,3 % ar adalimumabu ārstēto pacientu un 0,6 % ar kontrolzālēm 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 lietošanas laika mediānu 166,5 dienas un 105,0 dienas, attiecīgi adalimumaba un kontroles grupā, ALAT paaugstināšanās ≥ 3 x NAR bija 2,4 % ar adalimumabu ārstēto pacientu un 2,4 % ar kontrolzālēm ārstēto pacienu.

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

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

Vienlaicīga ārstēšana ar azatioprīnu/6-merkaptopurīnu

Krona slimības pētījumos pieaugušiem pacientiem lielāka ar ļaundabīgām un ar nopietnām infekcijām saistītu blakusparādību sastopamība tika novērota, ārstējot ar adalimumabu un azatioprīnu/6- merkaptopurīnu kombināciju, salīdzinot ar adalimumaba monoterapiju.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

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

Darbības mehānisms

Adalimumabs specifiski saistās pie TNF un neitralizē TNF bioloģisko darbību, bloķējot tā mijiedarbību ar p55 un p75 šūnu virsmas TNF receptoriem.
Adalimumabs arī modulē bioloģisko atbildes reakciju, ko inducē vai regulē TNF, tai skaitā adhēzijas molekulu, kas nosaka leikocītu migrāciju (ELAM-1, VCAM-1 un ICAM-1 ar IC_{50} 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 pazeminināšanos 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 ārstēšanās ar adalimumabu pacientiem ar poliartikulāru juvenīlu 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 izdala iekaisuma marķierus, skaita samazināšanās zarnās, tai skaitā ievērojama TNFα ekspresijas samazināšanās. Endoskopiskos pētījumos par zarnu gļotādu pierādīta gļotādas atveseļošanās ar adalimumabu ārstētiem pacientiem.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Reimatoīdais artrīts

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

RA pētījumā I pārbaudīja 271 pacientu ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kuri bija ≥18 gadus veci un kuriem 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 kuriem metotreksāta deva bija nemainīgi 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, kuri bija ≥18 gadus veci un kuriem 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 randomizēti 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 pieaugušie 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. AR 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 8. tabulā.

8. tabula. ACR atbildes reakcijas 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	adalimumabs[b]/ MTX[c] n = 63	placebo n=110	adalimumabs[b] n=113	placebo/ MTX[c] n=200	adalimumabs[b]/ MTX[c] n = 207
ACR 20						
6 mēneši	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 mēneši	NZ	NZ	NZ	NZ	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 mēneši	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mēneši	NZ	NZ	NZ	NZ	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 mēneši	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mēneši	NZ	NZ	NZ	NZ	4,5 %	23,2 %

[a] RA pētījumā I pēc 24 nedēļām, RA pētījumā II pēc 26 nedēļām un RA pētījumā III pēc 24 un 52 nedēļām.
[b] 40 mg adalimumaba, 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, lai saņemtu 40 mg adalimumaba 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 pacients turpināja lietot adalimumabu 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 agrīnas stadijas reimatoīdā artrīta pacientiem, kuri iepriekš nebija ārstēti ar metotreksātu, kombinēta terapija ar adalimumabu un metotreksātu 52. nedēļā izraisīja ātrāku un nozīmīgi labāku ACR atbildes reakciju nekā metotreksāta monoterapija un adalimumaba monoterapija, un 104. nedēļā atbildes reakcija bija saglabājusies (skatīt 9. tabulu).

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

atbildes reakcija	MTX n=257	adalimumabs n=274	adalimumabs/ MTX n=268	p vērtība[a]	p vērtība[b]	p vērtība[c]
ACR 20						
52. nedēļa	62,6 %	54,4 % 72,8 %	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 randomizēti, lai saņemtu adalimumabu 40 mg katru otro nedēļu, 170 turpināja lietot adalimumabu pa 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 pacientiem (60 %) bija ACR 70 atbildes reakcijas.

52. nedēļā 42,9 % pacientu, kuri saņēma kombinēto adalimumaba/metotreksāta terapiju, sasniedza klīnisku remisiju (DAS28 < 2,6) salīdzinājumā ar 20,6 % pacientu, kuri saņēma metotreksāta monoterapiju, un 23,4 % pacientu, kuri saņēma adalimumaba monoterapiju. Kombinētā adalimumaba/metotreksāta terapija bija klīniski un statistiski pārāka par metotreksātu (p < 0,001) un adalimumaba monoterapiju (p < 0,001), sasniedzot zemu slimības aktivitātes līmeni pacientiem ar nesen diagnosticētu vidēji smagu vai smagu reimatoīdo artrītu. Atbildes reakcija abās monoterapijas grupās bija līdzīga (p=0,447).
No 342 pacientiem, kuri sākotnēji bija randomizēti, lai saņemtu adalimumaba monoterapiju vai kombinētu adalimumaba/metotreksāta terapiju, un kuri 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.

Radiogrāfiskā atbildes reakcija

RA pētījumā III pacientiem, kuri saņēma adalimumabu un kuru vidējais slimības ilgums ar reimatoīdo artrītu bija apmēram 11 gadu, locītavu strukturālo bojājumu noteica radiogrāfiski un novērtēja kā izmaiņas kopējā modificētajā *Sharp* skalas punktu skaitā (TSS) un tās komponentēs, eroziju skalas punktu skaitā un locītavas spraugas sašaurināšanās punktu skaitā. Pēc 6 un 12 mēnešiem adalimumaba/metotreksāta pacientiem bija ievērojami mazāk radiogrāfiski progresējošu locītavu izmaiņu nekā pacientiem, kuri saņēma tikai metotreksātu (skatīt 10. tabulu).

RA pētījuma III atklātajā pagarinājumā strukturālo bojājumu progresēšanas samazināšanās rādītājs pacientu apakšgrupā saglabājās 8 un 10 gadus. Pēc 8 gadiem radiogrāfiski tika izmeklēts 81 no 207 pacientiem, kuri sākotnēji tika ārstēti ar 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu. No šiem pacientiem 48 nekonstatēja strukturālo bojājumu progresēšanu, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, to izsakot ar m*Sharp* skalas kopējā punktu skaita 0,5 vai mazāku izmaiņu. 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 progresēšanu, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, to izsakot ar m*Sharp* skalas kopējā punktu skaita 0,5 vai mazāku izmaiņu.

10. tabula. Vidējās radiogrāfiskās izmaiņas 12 mēnešu laikā RA pētījumā III

	placebo/MTX[a]	adalimumabs/MTX 40 mg katru otro nedēļu	placebo/MTX- adalimumabs/MTX (95 % ticamības intervāls[b])	p-vērtība
kopējais *Sharp* 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] punktu skaita izmaiņu atšķirības starp metotreksātu un adalimumabu 95 % ticamības intervāls.
[c] pamatojoties uz kategoriju analīzi.
[d] Locītavas spraugas sašaurināšanās (*Joint Space Narrowing – JSN*).

RA pētījumā V strukturālo locītavu bojājumu vērtēja radiogrāfiski un izteica kā modificētā kopējā *Sharp* punktu skaita izmaiņas (skatīt 11. tabulu).

11. tabula. Vidējās radiogrāfiskās izmaiņas 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 *Sharp* skalas punktu skaits	5,7 (4,2–7,3)	3,0 (1,7–4,3)	1,3 (0,5–2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
eroziju skalas punktu skaits	3,7 (2,7–4,7)	1,7 (1,0–2,4)	0,8 (0,4–1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN punktu skaits	2,0 (1,2–2,8)	1,3 (0,5–2,1)	0,5 (0–1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

[a] p vērtība iegūta metotreksāta monoterapijas un adalimumaba/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzināšanā, izmantojot *Mann-Whitney U* testu.
[b] p vērtība iegūta adalimumaba monoterapijas un adalimumaba/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzināšanā, izmantojot *Mann-Whitney U* testu.
[c] p vērtība iegūta adalimumaba monoterapijas un metotreksāta monoterapijas atbilstošu pāru salīdzināšanā, izmantojot *Mann-Whitney U* testu.

Pēc 52 un 104 ārstēšanas nedēļām procentuālais pacientu īpatsvars, kuriem nebija slimības progresēšanas (modificētā kopējā *Sharp* punktu skaita izmaiņas no sākotnējā stāvokļa ≤ 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 %) un adalimumaba monoterapijas gadījumā (attiecīgi 50,7 %, p < 0,002 un 44,5 %, p < 0,001).

Atklātā RA V pētījuma pagarinājumā pacientiem, kas sākotnēji bija randomizēti metotreksāta monoterapijai, adalimumaba monoterapijai un adalimumaba/metotreksāta kombinētai terapijai, modificētā kopējā *Sharp* punktu skaita vidējās izmaiņas pēc 10 gadiem, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, bija attiecīgi 10,8, 9,2 un 3,9. Attiecīgais procentuālais pacientu īpatsvars bez radiogrāfiskas progresēšanas bija attiecīgi 31,3 %, 23,7 % un 36,7 %.

Dzīves kvalitāte un fiziskās funkcijas

Visos 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 nodrošināja statistiski ticami labāku HAQ darba spēju zuduma indeksa uzlabošanos no sākotnējā stāvokļa līdz 6. mēnesim salīdzinājumā ar placebo, un RA pētījumā III tādu pašu rezultātu konstatēja 52. nedēļā. Īsa veida veselības pārskata (SF 36) rezultāti par visām adalimumaba devām/shēmām visos četros pētījumos apstiprina šos atklājumus. 40 mg devai katru otro nedēļu bija statistiski ticams fiziskās komponentes apkopojuma (PCS) punktu skaits, kā arī statistiski ticams sāpju un vitalitātes sfēras punktu skaits. Statistiski ticams noguruma mazināšanās, kas noteikta ar funkcionālu hroniskas slimības terapijas vērtējumu (FACIT), punktu skaits bija visos trijos pētījumos, kuros tas tika vērtēts (RA pētījumi I, III, IV).

RA pētījumā III vairumam pacientu, kuriem tika sasniegta fizikālo funkciju uzlabošanās un kuri turpināja ārstēšanu, uzlabošanās 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. No 250 pacientiem, kas pabeidza pētījuma atklātās fāzes pagarinājumu, fiziskās funkcijas uzlabošanās saglabājās visos 10 ārstēšanās gados.

Aksiāls spondiloartrīts

Ankilozējošais spondilīts (AS)

Adalimumaba 40 mg lietošanu katru otro nedēļu vērtēja 393 pacientiem divos randomizētos, 24 nedēļu, dubultmaskētos, placebo kontrolētajos pētījumos pacientiem, kuriem bija aktīvs ankilozējošais spondilīts (vidējais sākotnējais slimības aktivitātes rādītājs [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)] visās grupās bija 6,3) un bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz standarta terapiju. 79 (20,1 %) pacienti tika vienlaicīgi ārstēti ar slimību modificējošām pretreimatisma zālēm un 37 (9,4 %) pacienti – ar glikokortikoīdiem. Pēc maskētā perioda bija atklātais periods, kad pacienti saņēma 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu subkutāni vēl 28 nedēļas. Pacienti (n=215; 54,7 %), kuri 12., 16. vai 20. nedēļā nesasniedza ASAS 20, atklāti saņēma agrīnas izstāšanās adalimumabu 40 mg katru otro nedēļu subkutāni un pēc tam tika ārstēti kā tādi, kuriem dubultmaskētajās statistiskajās analīzēs nav atbildes reakcijas.

Lielāka AS pētījuma I rezultāti 315 pacientiem liecināja par 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 (12. tabula).

12. tabula. Efektivitātes atbildes reakcijas placebo kontrolētā AS pētījumā – I pētījumā pazīmju un simptomu mazināšanās

atbildes reakcija	placebo N=107	adalimumabs N=208
ASAS[a] 20		
2. nedēļa	16 %	42 %***
12. nedēļa	21 %	58 %***
24. nedēļa	19 %	51 %***
ASAS 50		
2. nedēļa	3 %	16 %***
12. nedēļa	10 %	38 %***
24. nedēļa	11 %	35 %***
ASAS 70		
2. nedēļa	0 %	7 %**
12. nedēļa	5 %	23 %***
24. nedēļa	8 %	24 %***
BASDAI[b] 50		
2. nedēļa	4 %	20 %***
12. nedēļa	16 %	45 %***
24. nedēļa	15 %	42 %***

***, ** statistiski ticami ar $p < 0,001$, $< 0,01$ visiem adalimumaba un placebo salīdzinājumiem 2., 12. un 24. nedēļā.

[a] novērtējums ankilozējošā spondilīta gadījumā.

[b] *Bath* ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes indekss.

Ar adalimumabu ārstētajiem pacientiem 12. nedēļā bija statistiski ticami lielāka uzlabošanās, kas saglabājās līdz 24. nedēļai gan pēc SF36, gan Ankilozējošā spondilīta dzīves kvalitātes aptaujas (ASQoL).

Līdzīgas tendences (visas nebija statistiski ticamas) novēroja mazākā randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā AS pētījumā II 82 pieaugušiem pacientiem ar aktīvu ankilozējošo spondilītu.

Aksiāls spondiloartrīts bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma

Adalimumaba drošums un efektivitāte tika vērtēti divos randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos pacientiem ar radiogrāfiski neapstiprinātu aksiālu spondiloartrītu (nr-axSpA). Pētījumā nr-axSpA I tika vērtēti pacienti ar aktīvu nr-axSpA. Pētījums nr-axSpA II bija pētījums par ārstēšanas pārtraukšanu pacientiem ar aktīvu nr-axSpA, kuri bija sasnieguši remisiju adalimumaba terapijas atklātajā fāzē.

Pētījums nr-axSpA I

Pētījumā nr-axSpA I adalimumaba 40 mg lietošanu vienu reizi divās nedēļās vērtēja 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), kuriem bija neatbilstoša atbildes reakcija uz ≥ 1 NPL vai to nepanesība vai kontrindikācijas.

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 144 nedēļas saņēma 40 mg adalimumaba vienu reizi divās nedēļās. Rezultāti 12. nedēļā liecināja par aktīva nr-axSpA pazīmju un simptomu statistiski nozīmīgu samazināšanos pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu, salīdzinot ar placebo (13. tabula).

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

Dubultmaskētais periods 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 locītavas[d,i]	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI mugurkauls[d,j]	-0,2	-1,8**

[a] ASAS = vērtējums saskaņā ar Starptautiskās spondiloartrīta biedrības kritērijiem.
[b] *Bath* ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes indekss.
[c] ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes skala.
[d] vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli.
[e] n=91 placebo un n=87 adalimumabs.
[f] 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 ar p < 0,001, < 0,01 un < 0,05 visos adalimumaba un placebo salīdzinājumos.

Atklātā pagarinājumā pazīmju un simptomu uzlabošanās, lietojot adalimumaba terapiju, saglabājās līdz 156. nedēļai.

Iekaisuma inhibīcija

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

Dzīves kvalitāte un fiziskās funkcijas

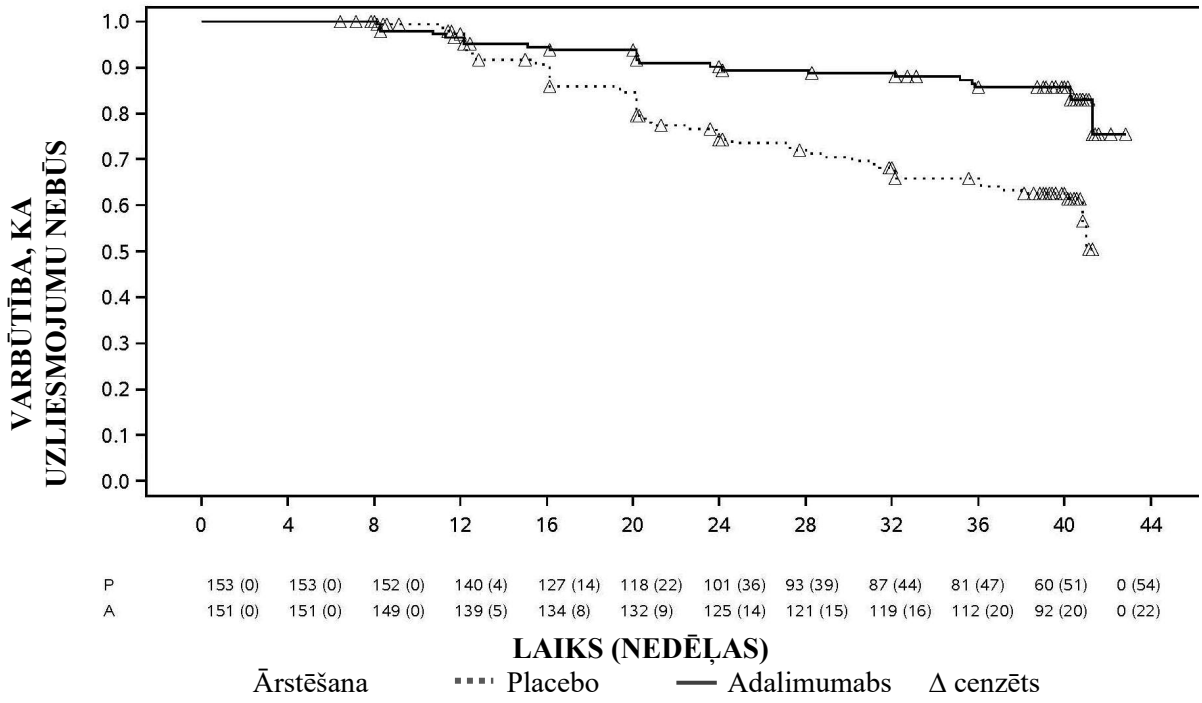
Ar veselību saistīta dzīves kvalitāte un fiziskā aktivitāte tika vērtēta, izmantojot HAQ-S un SF-36 aptaujas anketas. Salīdzinot ar placebo, adalimumabs nodrošināja statistiski nozīmīgi lielāku HAQ-S kopējā punktu skaita un SF-36 fizikālās komponentes punktu skaita (PCS) uzlabošanos no sākotnējā stāvokļa līdz 12. nedēļai. Ar veselību saistītā dzīves kvalitātes un fizisko funkciju uzlabošanās saglabājās atklātajā pagarinājumā līdz 156. nedēļai.

Pētījums nr-axSpA II

673 pacienti ar aktīvu nr-axSpA (vidējais sākotnējais slimības aktivitātes punktu skaits [BASDAI] bija 7,0), kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija uz ārstēšanu ar ≥ 2 NPL vai to nepanesība, vai kontrindikācija NPL lietošanai, iesaistījās pētījuma nr-axSpA II atklātajā periodā, kura laikā viņi 28 nedēļas saņēma 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu. Šiem pacientiem bija arī objektīvas krusta kaula un zarnkaula locītavu vai mugurkaula iekaisuma pazīmes MRI vai paaugstināts hs-CPR līmenis. Pacienti, kuri atklātajā periodā sasniedza stabilu, vismaz 12 nedēļas ilgu remisiju (N=305) (ASDAS 16., 20., 24. un 28. nedēļā: < 1,3), tika randomizēti, lai dubultmaskētajā, placebo kontrolētajā periodā vēl 40 nedēļas saņemtu vai nu turpmāku ārstēšanu ar 40 mg adalimumaba 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 40 mg adalimumaba glābējterapiju katru otro nedēļu vismaz 12 nedēļas.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija to pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem līdz pētījuma 68. nedēļai nebija slimības uzliesmojuma. Uzliesmojums tika definēts kā ASDAS ≥ 2,1 divās secīgās vizītēs ar četru nedēļu 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 (riskam pakļauto personu skaits (ar uzliesmojumu)); A = Adalimumabs (riskam pakļauto personu skaits (ar uzliesmojumu)).

Pārtrauktās ārstēšanas grupā uzliesmojums radās 68 pacientiem, no kuriem 65 pabeidza 12 nedēļas ilgu adalimumabs glābējterapijas kursu, un 37 (56,9%) no viņiem 12 nedēļas pēc atklātās ārstēšanas atsākšanas bija atjaunojusies remisija (ASDAS < 1,3).

Laikā līdz 68. nedēļai pacientiem, kuri saņēma nepārtrauktu ārstēšanu ar adalimumabu, novēroja statistiski nozīmīgi lielāku aktīva nr-axSpA pazīmju un simptomu samazināšanos, salīdzinot ar pacientiem, kuru ārstēšana pētījuma dubultmaskētajā periodā tika pārtraukta (14. tabula).

14. tabula. Efektivitātes atbildes reakcija placebo kontrolētajā periodā pētījumā nr-axSpA II

Dubultmaskētais periods **Atbildes reakcija 68. nedēļā**	**Placebo** **N=153**	**Adalimumabs** **N=152**
ASAS[a,b] 20	47,1%	70,4%***
ASAS[a,b] 40	45,8%	65,8%***
ASAS[a] daļēja remisija	26,8%	42,1%**
ASDAS[c] neaktīva slimība	33,3%	57,2%***
Daļējs slimības uzliesmojums[d]	64,1%	40,8%***

[a] Starptautiskās spondiloartrīta biedrības kritēriju vērtējums.
[b] Sākotnējais stāvoklis ir definēts kā sākotnējais stāvoklis atklātajā pētījumā, kad pacientu slimība bija aktīva.
[c] Ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes skala.
[d] Daļējs slimības uzliesmojums ir definēts kā ASDAS ≥ 1,3, bet < 2,1 divās secīgās vizītēs.
***, ** Statistiski nozīmīga ar p < 0,001 un < 0,01, visos adalimumaba un placebo salīdzinājumos.

Psoriātiskais artrīts

Divos placebo kontrolētajos pētījumos – PsA pētījumā I un II – adalimumaba 40 mg deva katru otro nedēļu tika pētīta pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu psoriātisko artrītu. PsA pētījumā I, kas ilga 24 nedēļas, tika ārstēti 313 pieaugušie pacienti, kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija uz ārstēšanu ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem, un aptuveni 50 % no viņiem lietoja metotreksātu. PsA pētījumā II, kas ilga 12 nedēļas, tika ārstēti 100 pacienti, kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija uz SMPLR terapiju. Pēc abu pētījumu pabeigšanas 383 pacienti tika iesaistīti atklātā pētījuma pagarinājumā, kurā 40 mg adalimumaba lietoja katru otro nedēļu (kon).

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

15. tabula. ACR atbildes reakcija placebo kontrolētajos psoriātiskā artrīta pētījumos (pacientu procentuālais īpatsvars)

	PsA pētījums I		PsA pētījums II	
atbildes reakcija	placebo N=162	adalimumabs N=151	placebo N=49	adalimumabs N=51
ACR 20				
	14 %			
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 atklātā pētījuma pagarinājumā saglabājās līdz 136 nedēļām.

Psoriātiskā artrīta pētījumā tika vērtētas radiogrāfiskās izmaiņas. Roku, plaukstas locītavu un pēdu radiogrāfiskie attēli tika iegūti sākumā un 24. nedēļā dubultmaskētā perioda laikā, kad pacienti lietoja adalimumabu vai placebo, un 48. nedēļā, kad visi pacienti atklāti saņēma adalimumabu. Tika izmantota modificēta Kopējā *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, samazināja perifēro locītavu bojājumu progresēšanu, kas izteikts kā mTSS (vidējā ± SN) izmaiņas 0,8 ± 2,5 placebo grupā (24. nedēļā), salīdzinot ar 0,0 ± 1,9 ($p < 0,001$) adalimumaba grupā (48. nedēļā).

84 % ar adalimumabu ārstētiem pacientiem, kuriem radiogrāfiski nekonstatēja progresēšanu, no terapijas uzsākšanas līdz 48. nedēļai (n=102), nebija radiogrāfiskas progresēšanas arī 144. terapijas nedēļā. Ar adalimumabu ārstētiem pacientiem konstatēja statistiski ticamu fiziskās funkcijas uzlabošanos no sākotnējā stāvokļa līdz 24. nedēļai, salīdzinot ar placebo, vērtējot pēc HAQ un Saīsinātas 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 (µ 10 % ĶVL iesaiste un Psoriāzes laukuma un smaguma pakāpes indekss (*Psoriasis Area and Severity Index* - PASI) ≥ 2 vai ≥ 10), kuri randomizētos, dubultmaskētos pētījumos bija piemēroti 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 perēkļainu psoriāzi un vienlaicīgu plaukstu un/vai pēdu psoriāzi, kuri randomizētos, dubultmaskētos pētījumos bija piemēroti sistēmiskai terapijai (Psoriāzes pētījums III).

Psoriāzes pētījumā I (REVEAL) tika vērtēti 1212 pacienti trijos ārstēšanas periodos. A periodā pacienti saņēma placebo vai 80 mg adalimumaba sākotnējā devā, pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas. Pēc 16 ārstēšanas nedēļām pacienti, kuri sasniedza vismaz PASI 75 atbildes reakcijas (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 µPASI 75 atbildes reakcijas 33. nedēļā un kuri sākotnēji bija randomizēti aktīvajai terapijai A periodā, tika atkārtoti randomizēti C periodā 40 mg adalimumaba saņemšanai katru otro nedēļu vai placebo vēl papildus 19 nedēļas. Visās ārstēšanas grupās vidējais sākotnējais PASI punktu skaits bija 18,9 un sākotnējais Ārsta vispārējā novērtējuma (ĀVN) punktu skaits bija no "vidēji smaga" (53 % iekļauto pacientu) 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 pa 40 mg (sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas ievadīšanas) 16 nedēļas. Dati, kas salīdzinātu adalimumabu un MTX pēc 16. terapijas nedēļas, nav pieejami. Pacientiem, kuri saņēma MTX un sasniedza ≥ 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 bija 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 papildus vismaz 108 nedēļas.

Psoriāzes pētījumos I un II primārais mērķa kritērijs bija pacientu procentuālais īpatsvars, kuri sasniedza PASI 75 atbildes reakciju no sākotnējā stāvokļa līdz 16. nedēļai (skatīt 16. un 17. tabulu).

16. tabula. Ps pētījuma I (REVEAL) efektivitātes rezultāti 16. nedēļā

	placebo N=398 n (%)	adalimumabs 40 mg kon N=814 n (%)
≥ 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 koriģētais skaits

[b] p < 0,001, adalimumabs, salīdzinot ar placebo

17. tabula. Ps pētījuma II (CHAMPION) efektivitātes rezultāti 16. nedēļā

	placebo N=53 n (%)	MTX N=110 n (%)	adalimumabs 40 mg kon N=108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) [a, b]
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) [c, d]
ĀVN: 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 "pietiekamas atbildes reakcijas zudums" (PASI punktu skaits pēc 33. nedēļas un vēlāk vai pirms 52. nedēļas, kura rezultātā bija < PASI 50 atbildes reakcija salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli ar minimālu PASI punktu skaita palielināšanos par 6 punktiem salīdzinājumā ar 33. nedēļu). No pacientiem, kuriem nebija pietiekamas atbildes reakcijas pēc atkārtotās randomizācijas placebo saņemšanai un kuri tad tika iekļauti atklātajā pētījuma pagarinājumā, 38 % (25/66) un 55 % (36/66) atguva PASI 75 atbildes reakciju pēc attiecīgi 12 un 24 atkārtotas ārstēšanas nedēļām.

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

Atklātos pētījuma pagarinājumos, pārtraucot lietošanu, un atkārtotas ārstēšanas izvērtēšanā kopumā piedalījās 347 pacienti ar stabilu atbildes reakciju. Atcelšanas perioda laikā psoriāzes simptomi atkārtojās, ar laika līdz recidīvam (pasliktināšanās līdz "vidējai" vai sliktākai ĀVN) mediānu apmēram 5 mēneši. Atcelšanas perioda laikā nevienam no šiem pacientiem nebija rikošeta efekta. Pēc 16 nedēļu atkārtotas terapijas kopumā 76,5 % (218/285) pacientu, kuri reģistrējās atkārtotas terapijas periodam bija "skaidra" vai "minimāla" ĀVN atbildes reakcija neatkarīgi no tā, vai viņiem bija vai nebija recidīvs pārtraucot lietošanu (attiecīgi, pacienti, kuriem bija recidīvs vai nebija recidīvs pārtraucot lietošanu 69,1 % [123/178] un 88,8 % [95/107]). Līdzīgs drošuma profils kā atcelšanas periodā tika novērots atkārtotas terapijas laikā. Nozīmīga uzlabošanās 16. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli un placebo (pētījums I un II) un MTX (pētījums II), tika pierādīta DDKI (Dermatoloģiskais dzīves

kvalitātes indekss). Pētījumā I bija arī nozīmīga fiziskā un mentālā kopīgā SF-36 punktu skaita uzlabošanās salīdzinājumā ar placebo.

Atklātā pētījuma pagarinājumā pacientiem, kuriem PASI atbildes reakcijas zem 50 % dēļ deva tika palielināta no 40 mg katru otro nedēļu līdz 40 mg katru nedēļu, 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 perēkļaino psoriāzi un plaukstu un/vai pēdu psoriāzi adalimumaba efektivitāte un drošums tika salīdzināti ar placebo. Pacienti sākumā saņēma adalimumaba devu 80 mg un pēc tam 40 mg katru otro nedēļu (vienu nedēļu pēc sākotnējās devas) vai placebo 16 nedēļas. 16. nedēļā statistiski būtiski lielāka pacientu daļa, kas saņēma adalimumabu, sasniedza ĀVN atbildes reakciju "tīra" vai "gandrīz tīra" uz rokām un/vai pēdām salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo (30,6 %, salīdzinot ar 4,3 %, attiecīgi [P=0,014]).

Psoriāzes pētījumā IV tika salīdzināta adalimumaba efektivitāte un drošums ar placebo 217 pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu nagu psoriāzi. Pacienti saņēma sākotnējo devu 80 mg adalimumaba un pēc tam 40 mg katru otro nedēļu (sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās 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 18. tabulu). Adalimumaba lietošana uzlaboja stāvokli pacientiem ar nagu psoriāzi un dažādas pakāpes ādas bojājumiem (ĶVL ≥ 10 % (60 % pacientu) un ĶVL < 10 % un ≥ 5 % (40 % pacientu)).

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

mērķa kritērijs	16. nedēļa ar placebo kontrolgrupu		26. nedēļa ar placebo kontrolgrupu		52. nedēļa atklāts
	placebo N=108	adalimumabs 40 mg katru 2. ned. N=109	placebo N=108	adalimumabs 40 mg katru 2. ned. N=109	adalimumabs 40 mg katru 2. ned. N=80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F tīrais/minimālais un ≥ 2. pakāpes uzlabošanās (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
kopējā roku nagu NAPSI procentuālās izmaiņas (%)	-7,8	-44,2 [a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2

[a] p < 0,001, adalimumabs, salīdzinot ar placebo

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

Hidradenitis suppurativa

Adalimumaba drošumu un efektivitāti novērtēja randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētajos pētījumos un atklātā pētījuma pagarinājumā pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu un smagu *hidradenitis suppurativa* (HS), kuriem ir bijusi nepanesamība, kontraindicēts vai nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz vismaz 3 mēnešu sistēmisku antibiotiku ārstēšanas kursu. HS-I un HS-II bija pacienti, kuriem 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 sākotnējā devā 160 mg 0. nedēļā, 80 mg 2. nedēļā, un 40 mg katru nākamo 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 iedalīti, lai saņemtu adalimumabu 40 mg katru nedēļu.

Pētījumā HS-II (PIONEER II) tika vērtēti 326 pacienti divos ārstēšanas periodos. A periodā, pacienti saņēma placebo vai adalimumabu sākotnējā devā 160 mg 0. nedēļā, 80 mg 2. nedēļā, un 40 mg katru nākamo nedēļu, sākot ar 4. nedēļu līdz 11. nedēļai. Pētījuma laikā 19,3 % pacientu 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, bija iedalīti, lai saņemtu placebo B periodā.

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

Klīniskā atbildes reakcija

Iekaisuma bojājumu samazināšanās un abscesa pasliktināšanās novēršanu un fistulu drenāžu novērtēja, izmantojot *Hidradenitis Suppurativa* klīnisko atbildes reakciju (*HiSCR*; abscesa un iekaisumu mezglu skaita samazināšanās vismaz par 50 % bez abscesa skaita un fistulu drenāžas palielināšanās, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli). Ar HS saistītu ādas sāpju samazināšanās tika novērtēta, izmantojot Skaitliskā novērtējuma skalu, pacientiem, kuriem iesaistoties pētījumā sākotnējais stāvokļa novērtējums bija 3 punkti vai vairāk no 11 punktu skalas.

Nozīmīgi lielāks procentuālais pacientu īpatsvars, kuri tika ārstēti ar adalimumabu, sasniedza *HiSCR* 12. nedēļā, salīdzinot ar placebo. HS-II pētījumā nozīmīgi lielākam procentuālajam pacientu īpatsvaram bija klīniski nozīmīga ar HS saistītu ādas sāpju samazināšanās (skatīt 19. tabulā). Pirmo 12 ārstēšanas nedēļu laikā pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu, nozīmīgi samazinājās slimību uzliesmojuma risks.

19. 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**
Hidradenitis Suppurativa klīniskā atbildes reakcija (*HiSCR*)[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] no visiem randomizētiem pacientiem.

[b] no pacientiem ar HS saistītu ādas sāpju sākotnējā stāvokļa novērtējumu ≥ 3, izmantojot Skaitliskā novērtējuma skalu 0–10; 0 = nav ādas sāpju, 10 = visstiprākās ādas sāpes, kādas var iedomāties.

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

Salīdzinot ar placebo grupu, 12 nedēļas pēc sākotnējā stāvokļa novērtēšanas tika novērota lielāka ar ādas veselības stāvokli saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanās (vērtēta pēc Dermatoloģiskās dzīves kvalitātes indeksa (*Dermatology Life Quality Index (DLQI)*; pētījumos HS-I un HS-II)) un lielāka pacientu vispārējā apmierinātība ar zāļu lietošanu (vērtēta, izmantojot Apmierinātības ar zāļu lietošanu anketu (*Treatment Satisfaction Questionnaire* (*TSQM)*; pētījumos HS-I un HS-II)), un fizisko veselību (vērtēta, izmantojot SF 36 fizikālās komponentes punktu skaita rādītājus (pētījums HS I)).

Pēc 12 nedēļām pacientiem ar vismaz daļēju atbildes reakciju uz adalimumabu 40 mg katru nedēļu, *HiSCR* rādītājs pēc 36 nedēļām bija augstāks 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 20. tabulā).

20. tabula. Pacientu[a] īpatsvars, kas sasniedza *HiSCR*[b] pēc 24 un 36 nedēļām un pēc ārstēšanas izmaiņām 12. nedēļā no adalimumaba katru nedēļu

	placebo (pārtraukta ārstēšana) N=73	**adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu N=70**	**adalimumabs 40 mg katru nedēļu N=70**
24. nedēļa	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
36. nedēļa	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

[a] Pacienti ar vismaz daļēju atbildes reakciju uz ārstēšanu ar adalimumabu 40 mg katru nedēļu pēc 12 ārstēšanas nedēļām.

[b] Pacienti, kuri atbilda protokolā norādītajiem atbildes reakcijas zuduma kritērijiem vai bez uzlabošanās, tika izslēgti no pētījumiem un tika uzskaitīti kā pacienti bez atbildes reakcijas.

Pacientiem ar vismaz daļēju atbildes reakciju pēc 12 nedēļām, kuri saņēma adalimumabu 40 mg katru nedēļu, *HiSCR* rādītājs pēc 48 nedēļām bija 68,3 %, 96. nedēļā tas bija 65,1 %. Ilgstošas (96 nedēļas ilgas) adalimumaba 40 mg reizi nedēļā terapijas laikā jaunas ar drošumu saistītas problēmas nav atklātas.

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

Krona slimība

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

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 randomizēti vienā no četrām terapijas grupām: placebo 0. un 2. nedēļā, 160 mg adalimumaba 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā, 80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā, 40 mg 0. nedēļā un 20 mg 2. nedēļā. CD pētījumā II 325 pacienti, kuriem bija zudusi atbildes reakcija vai kuriem bija infliksimaba nepanesamība, tika randomizēti, 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 randomizēti, 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 rādītāji parādīti 21. tabulā.

21. 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 rādītāji, 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 analīzē. No tiem, kuriem 4. nedēļā bija klīniska atbildes reakcija, 48 % iepriekš bija saņēmuši citu TNF-antagonistu. Remisijas saglabāšanās un atbildes reakcijas rādītāji parādīti 22. tabulā. Klīniskās remisijas rezultāti saglabājās relatīvi nemainīgi neatkarīgi no iepriekšējās ārstēšanas ar TNF-antagonistu. Ar adalimumabu ārstētiem salīdzinājumā ar placebo 56. nedēļā statistiski ticami samazinājās ar slimību saistīta hospitalizācija un ķirurģiskā iejaukšanās.

22. 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 bezsteroīdu remisiju > = 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 bezsteroīdu remisiju > = 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 sākotnēji saņēma kortikosteroīdus.

No pacientiem, kuriem 4. nedēļā nebija atbildes reakcijas, 43 % adalimumaba balstterapiju saņēmušo pacientu bija atbildes reakcija līdz 12. nedēļai, salīdzinot ar 30 % pacientu, kuri saņēma placebo balstterapiju. Šie rezultāti liecina, ka dažiem pacientiem, kuriem līdz 4. nedēļai nav atbildes reakcijas, var būt lietderīga 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 pacienti turpināja būt klīniskā remisijā. Klīniskā atbildes reakcija (CR-100) tika saglabāta attiecīgi 102 un 233 pacientiem.

Dzīves kvalitāte

CD pētījumā I un CD pētījumā II 4. nedēļā pacientiem, kuri tika randomizēti, 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.

Čūlainais kolīts

Adalimumaba vairāku devu lietošanas drošums un efektivitāte tika novērtēta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (Meijo indekss no 6 līdz 12; endoskopijas apakšrezultāts no 2 līdz 3), kurā piedalījās pieaugušie pacienti ar vidēji smagu un smagu čūlaino kolītu.

UC-I pētījumā 390 TNF antagonistus iepriekš nelietojuši pacienti tika randomizēti, 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 pa 40 mg katru otro nedēļu. Klīniskā remisija (definētā kā Meijo indekss ≤ 2, apakšrezultāts > 1) tika vērtēta 8. nedēļā.

UC-II pētījumā 248 pacienti saņēma 160 mg adalimumaba 0. nedēļā, 80 mg 2. nedēļā un pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, un 246 pacienti saņēma placebo. Remisijas indukcijas klīniskie rezultāti tika vērtēti 8. nedēļā, un remisijas saglabāšanās tika vērtēta 52. nedēļā.

Pacienti, kuri inducēti ar 160/80 mg adalimumaba, klīnisku remisiju sasniedza 8. nedēļā, salīdzinot ar placebo, statistiski nozīmīgi lielākos procentos UC-I pētījumā (18 %, salīdzinot ar 9 %, attiecīgi, p=0,031) un UC-II pētījumā (17 %, salīdzinot ar 9 % attiecīgi, p=0, 019). UC-II pētījumā starp tiem, kuri ārstēti ar adalimumabu, 8. nedēļā bija remisijā, 52. nedēļā remisijā bija 21/41 (51 %).

Rezultāti no vispārējās UC-II pētījuma populācijas parādīti 23. tabulā.

23. tabula. Klīniskā atbilde, 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 atbildes reakcija ir sākotnējā Meijo indeksa samazināšanās par ≥ 3 punktiem un ≥ 30 %, rektālās asiņošanas apakšrezultāta [RBS] samazināšanās ≥ 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 kortikosteroīdus sākotnēji.

No tiem pacientiem, kuriem bija atbildes reakcija 8. nedēļā, 47 % bija atbildes reakcija, 29 % bija remisija, 41 % bija gļotādas atveseļošanās un 52. nedēļā 20 % bija remisijā bez steroīdiem ≥ 90 dienas.

Aptuveni 40 % no UC-II pētījuma pacientiem pirms tam bija neveiksmīga anti-TNF terapija ar infliksimabu. Adalimumaba iedarbība šiem pacientiem bija samazināta, salīdzinot ar anti-TNF iepriekš nelietojušiem pacientiem. Starp šiem pacientiem, kuriem bija neveiksmīga iepriekšējā anti-TNF terapija, 52. nedēļā remisiju sasniedza 3 % no placebo un 10 % ar adalimumabu ārstētie.

Pacienti no pētījumiem UC-I un UC-II bija iespēja iesaistīties atklātā ilgtermiņa pētījuma pagarinājumā (UC-III). Ņemot vērā daļēju Meijo indeksu, pēc 3 gadu adalimumaba terapijas 75 % (301/402) joprojām bija klīniska remisija.

Hospitalizāciju skaits

Pētījumu UC-I un UC-II 52 nedēļu laikā ar adalimumabu ārstētai grupai tika novērots mazāks visu cēloņu izraisītu hospitalizāciju un ar čūlaino kolītu saistīto hospitalizāciju skaits salīdzinājumā ar placebo grupu. Ar visu cēloņu izraisītu hospitalizāciju skaits adalimumaba terapijas grupā bija 0,18 uz vienu pacientgadu salīdzinājumā ar 0,26 pacientgadiem placebo grupā, un attiecīgi ar čūlaino kolītu saistīto hospitalizāciju skaits bija 0,12 pacientgadi, salīdzinot ar 0,22 pacientgadiem.

Dzīves kvalitāte

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

Uveīts

Divos randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētajos pētījumos (UV I un II) tika vērtēts adalimumaba drošums un efektivitāte pieaugušiem pacientiem ar neinfekciozu vidusslāņa, mugurējo uveītu un panuveītu, izņemot pacientus ar izolētu priekšējo uveītu. Pacienti saņēma placebo vai

adalimumaba 80 mg sākotnējo devu, pēc tam vienu nedēļu pēc sākotnējās devas saņemšanas – 40 mg katru otro nedēļu. Tika pieļauta viena nebioloģiska imūnsupresīva līdzekļa stabilu devu lietošana.

Pētījumā UV I vērtēja 217 pacientus ar aktīvu uveītu, neraugoties uz terapiju ar kortikosteroīdiem (perorāls prednizons devā 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 devā 10–35 mg/dienā) ar sekojošu obligātu pakāpenisku devas samazināšanu un pilnīgu kortikosteroīdu lietošanas pārtraukšanu 19. nedēļā.

Primārais mērķa kritērijs abos pētījumos bija "laiks līdz terapijas neveiksmei". Terapijas neveiksme definēta kā multifaktoriāls iznākums, pamatojoties uz iekaisīgiem horioretināliem un/vai tīklenes asinsvadu bojājumiem, priekšējā kambara (PK) šūnu pakāpes, stiklveida ķermeņa apduļķošanās (SĶA) pakāpes un vislabāk koriģētā redzes asuma (VKRA).

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

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 24. tabulu). Abos pētījumos konstatēja agrīnu un stabilu adalimumaba ietekmi attiecībā uz terapijas neveiksmi, salīdzinot ar placebo (skatīt 2. attēlu).

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

analīze **terapija**	**N**	**neveiksme N (%)**	**mediānas laiks līdz neveiksmei (mēneši)**	**RA[a]**	**TI 95 % RAa**	***p* vērtība[b]**
laiks līdz terapijas neveiksmei 6. nedēļā vai pēc tam pētījumā UV I						
primārā analīze (ITT)						
placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
adalimumabs	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
laiks līdz terapijas neveiksmei 2. nedēļā vai pēc tam pētījumā UV II						
primārā analīze (ITT)						
placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
adalimumabs	115	45 (39,1)	NN[c]	0,57	0,39, 0,84	0,004

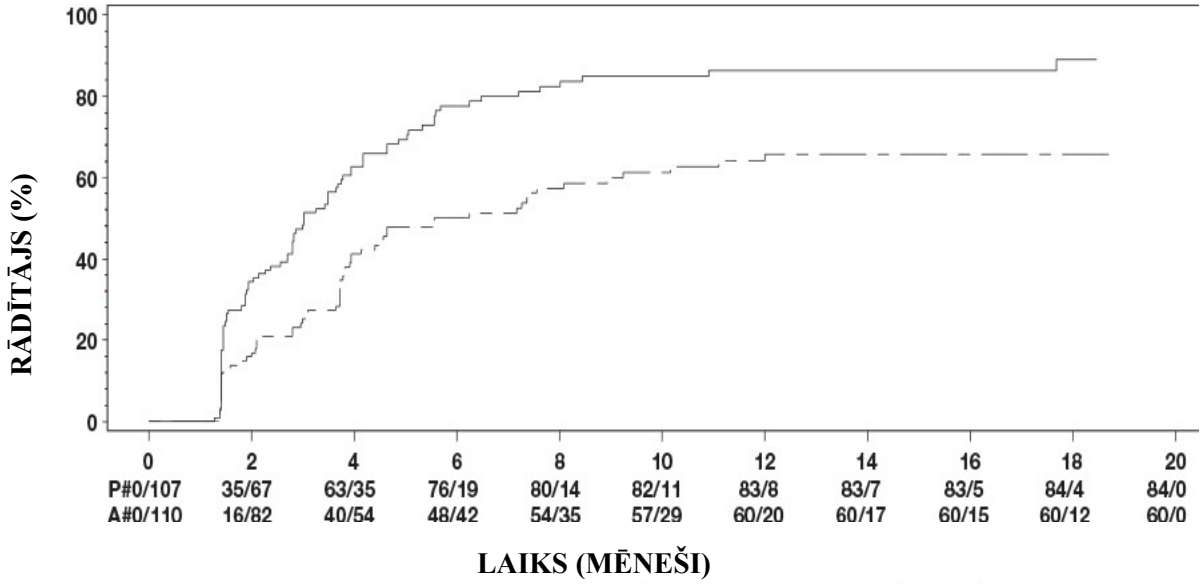
Piezīme: laiks līdz terapijas neveiksmei 6. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV I), vai 2. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV II), tika uzskaitīts kā notikums. Izslēgšana no pētījuma citu iemeslu dēļ nekā terapijas neveiksme tika cenzēta izslēgšanas laikā.

[a] adalimumaba un placebo RA no proporcionālas riska regresijas, kur ārstēšana ir faktors.

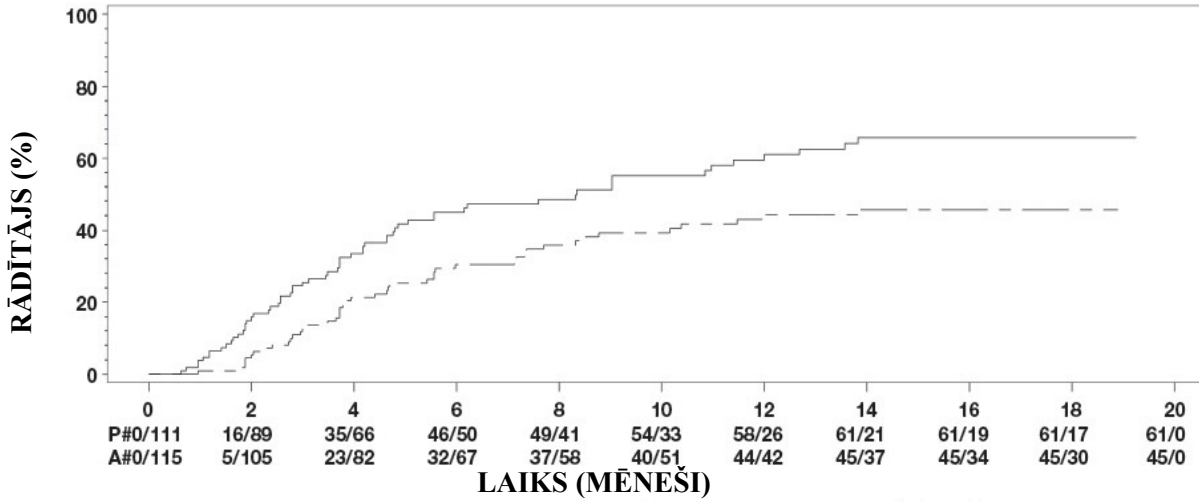
[b] divpusēja *p* vērtība no *log rank* testa.

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

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



Pētījums UV I Terapija Placebo Adalimumabs



Pētījums UV II Terapija Placebo Adalimumabs

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

Dzīves kvalitāte

Abos pētījumos pacientu ziņotie iznākumi attiecībā uz ar redzi saistītām funkcijām tika mērīti, izmantojot NEI VFQ-25. Vairumā apakšgrupu adalimumabam bija skaitliski labāki rezultāti, taču statistiski 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, perifēriskās redzes un redzes tuvumā apakšgrupās pētījumā UV II.

Imūngenitāte

Adalimumaba terapijas kursa laikā var rasties antivielas pret adalimumabu.
Antivielu veidošanās pret adalimumabu ir saistīta ar palielinātu adalimumaba klīrensu un samazinātu efektivitāti. Acīmredzamas sakarības starp antivielu pret adalimumabu klātbūtni un blakusparādību rašanos nav.

Pediatriskā populācija

Juvenīls idiopātisks artrīts (JIA)

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts (pJIA)

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

pJIA I

Adalimumaba lietošanas drošums un efektivitāte tika vērtēta daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, paralēlu grupu pētījumā 171 bērnam (4–17 gadu vecumā) ar poliartikulāru JIA. Atklātajā ievadfāzē (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 nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NPL) un/vai prednizona devas (≤ 0,2 mg/kg/dienā vai maksimāli 10 mg/dienā). OL LI fāzē visi pacienti saņēma 24 mg/m^2 vai maksimāli 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu 16 nedēļas. Pacientu sadalījums pēc vecuma un minimālās, vidējās un maksimālās devas, kas saņemta OL LI fāzē, parādītas 25. tabulā.

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

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

Pacientiem, kuriem 16. nedēļā konstatēja Pediatrisko ACR 30 atbildes reakciju, bija piemēroti nejaušinātai iedalīšanai dubultmaskētajā (DB – *double blind*) fāzē un saņēma vai nu adalimumabu 24 mg/m^2 līdz pat 40 mg, vai placebo katru otro nedēļu vēl 32 nedēļas vai līdz slimības uzliesmojumam. Slimības uzliesmojuma kritēriji tika definēti kā pasliktināšanās par ≥ 30 %, salīdzinot ar sākumstāvokli ≥ 3 no 6 Pediatriskā 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.

26. tabula. Ped ACR 30 atbildes reakcijas JIA pētījumā

Grupa	MTX		Bez MTX	
Fāze				
OL-LI 16 nedēļas				
Ped ACR 30 atbildes reakcija (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Efektivitātes iznākumi				
Dubultmaskēta, 32 nedēļas	adalimumabs/ MTX (N=38)	placebo/MTX (N=37)	adalimumabs (N=30)	placebo (N=28)
Slimības uzliesmojumi pēc 32 nedēļām[a] (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37)[b]	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28)[c]
Laika mediāna līdz slimības uzliesmojumam	> 32 nedēļas	20 nedēļas	> 32 nedēļas	14 nedēļas

[a] Pediatriskās (Ped) ACR 30/50/70 atbildes reakcijas 48. nedēļā ievērojami pārsniedz atbildes reakcijas ar placebo ārstētiem pacientiem.
[b] p=0,015.
[c] p=0,031.

No tiem, kuriem bija atbildes reakcija 16. nedēļā (n=144), Pediatriskā 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 adalimumaba monoterapiju. Ņemot vērā šos rezultātus, Hefiya 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, bet ar ķermeņa masu < 15 kg), kuriem bija vidēji smags vai smags aktīvs poliartikulārs JIA. Pacienti saņēma 24 mg/m^2 ķermeņa virsmas laukuma (ĶVL) līdz maksimāli 20 mg adalimumaba katru otro nedēļu, kā vienu devu subkutānas injekcijas veidā vismaz 24 nedēļas. Pētījuma laikā vairums pacientu vienlaikus lietoja MTX, mazāk lietojot kortikosteroīdus vai NPL.

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

Ar entezītu saistīts artrīts

Adalimumaba lietošanas drošumu un efektivitāti vērtēja daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā pētījumā 46 pediatriskiem pacientiem (6–17 gadus veciem) ar vidēji smagu ar entezītu saistītu artrītu. Pacienti tika nejaušināti iedalīti, lai saņemtu vai nu adalimumabu 24 mg/m^2 ķermeņa virsmas laukuma (ĶVL) 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/m^2 ĶVL maksimāli līdz 40 mg katru otro nedēļu subkutāni vēl 192 nedēļas. Primārais mērķa kritērijs bija procentuālā aktīvā artrīta skarto locītavu skaita (pietūkums ne deformācijas dēļ vai locītavas ar zaudētām kustībām plus sāpes un/vai jutīgums) izmaiņas starp sākumstāvokli un 12. nedēļu, ko sasniedza ar vidējo procentuālo samazinājumu -62,6 % (mediānā procentuālā pārmaiņa -88,9 %) pacientiem adalimumaba grupā, salīdzinot ar -11,6 % (mediānā procentuālā pārmaiņa -50,0 %) pacientiem placebo grupā. 26 no 31 (84 %) pacienta adalimumaba grupā, kas turpināja pētījumu, aktīvā artrīta skarto locītavu skaita samazinājums saglabājas OL periodā līdz pētījuma 156. nedēļai. Lai gan statistiski nenozīmīgi, vairumam pacientu konstatēja sekundāro mērķa kritēriju, kā piemēram, entezīta vietu skaita, jutīgu locītavu skaita (TJC), pietūkušu locītavu skaita (SJC), pediatriskās ACR 50 atbildes reakcijas un pediatriskās ACR 70 atbildes reakcijas klīnisku, uzlabošanos.

Perēkļainā psoriāze bērniem

Adalimumaba efektivitāte tika vērtēta randomizētā, dubultmaskētā, kontrolētā pētījumā 114 pediatriskajiem pacientiem no 4 gadu vecuma ar smagu hronisku perēkļainu psoriāzi (kā noteikts ĀVN ≥ 4 vai > 20% ĶVL iesaiste vai > 10% ĶVL iesaiste ar ļoti lieliem bojājumiem vai PASI ≥ 20 vai ≥ 10 ar attiecīgu klīnisku sejas, ģenitālo vai plaukstu/pēdu iesaisti), kas netika atbilstoši kontrolēti ar sistēmisko terapiju un helioterapiju vai fototerapiju.

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

27. tabula. Perēkļainās psoriāzes bērniem efektivitātes rezultāti 16. nedēļā

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

[a] MTX = metotreksāts
[b] P=0,027, adalimumabs 0,8 mg/kg, salīdzinot ar MTX
[c] P=0,083, adalimumabs 0,8 mg/kg, salīdzinot ar MTX

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

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

Hidradenitis suppurativa pusaudžiem

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

Krona slimība bērniem

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

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

Ceturtajā nedēļā pētāmās personas tika randomizētas attiecībā 1:1 atkarībā no ķermeņa masas saņemt vai nu mazas devas, vai standarta devas balstterapijas shēmu, kā parādīts 28. tabulā.

28. tabula. Balstterapijas shēma

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

Efektivitātes rezultāti

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

Klīniskas remisijas un klīniskas atbildes reakcijas (definētas kā PKSAI punktu skaita samazinājums par vismaz 15 punktiem, salīdzinot ar sākotnējo sākumstāvokli) biežums parādīts 29. tabulā. Kortikosteroīdu vai imūnmodulatoru lietošanas pārtraukšanas biežums parādīts 30. tabulā.

29. tabula. Pediatriskais KS pētījums
PKSAI klīniskā remisija un atbildes reakcija

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

* salīdzināta p vērtība standarta devai pret mazu devu.

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

	Standarta deva 40/20 mg reizi 2 ned.	**Maza deva 20/10 mg reizi 2 ned.**	**P 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 lietošana[2]	**N=60**	**N=57**	
52. nedēļa	30,0 %	29,8 %	0,983
Fistulas remisija[3]	**N=15**	**N=21**	
26. nedēļa	46,7 %	38,1 %	0,608
52. nedēļa	40,0 %	23,8 %	0,303

1 salīdzināta p vērtība standarta devai pret mazu devu.
2 ārstēšanu ar imūnsupresantu varēja pārtraukt 26. nedēļā vai vēlāk pēc pētnieka ieskatiem, ja pētāmā persona bija sasniegusi klīniskās atbildes reakcijas kritēriju.
3 definēta kā visu fistulu slēgšanās, kas bija sulojušas sākumā, vismaz divās secīgās vizītēs vēlāk.

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

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

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

Čūlainais kolīts bērniem

Adalimumaba drošums un efektivitāte tika vērtēti daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā pētījumā 93 pediatriskiem pacientiem, kuri bija vecumā no 5 līdz 17 gadiem, kuriem bija vidēji smags vai smags čūlainais kolīts (Meijo indekss no 6 līdz 12; endoskopijas apakšrezultāts no 2 līdz 3 punktiem, kas apstiprināts ar centralizēti veiktu endoskopiju) un kuriem nebija pietiekamas atbildes reakcijas uz konvencionālo terapiju vai kuriem bija šādas terapijas nepanesība. Aptuveni 16 % pētījumā iekļauto

pacientu pirms tam bija neveiksmīga anti-TNF terapija. Pacientiem, kuri iekļaušanas brīdī saņēma kortikosteroīdus, bija atļauts pēc 4. nedēļas pakāpeniski samazināt kortikosteroīdu devu.

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

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

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

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

Efektivitātes rezultāti

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

8. nedēļas klīniskās remisijas rādītāji pēc DMI pacientiem katrā no adalimumaba dubultmaskētās indukcijas grupām ir parādīti 31. tabulā.

31. tabula. Klīniskā remisija pēc DMI 8. nedēļā

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

[a] Adalimumabs 2,4 mg/kg (maksimālā deva 160 mg) 0. nedēļā, placebo 1. nedēļā un 1,2 mg/kg (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā.
[b] Adalimumabs 2,4 mg/kg (maksimālā deva 160 mg) 0. un 1. nedēļā un 1,2 mg/kg (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā.
[c] Neietverot nemaskētu adalimumabu 2,4 mg/kg (maksimālā deva 160 mg) indukcijas devu 0. un 1. nedēļā un 1,2 mg/kg devu (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā.

1. piezīme. Abas indukcijas grupas saņēma 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) 4. un 6. nedēļā.
2. piezīme. Pacienti, kam 8. nedēļā nebija rādītāju, tika uzskatīti par mērķa kritēriju nesasniegušiem.

Pacientiem, kuri saņēma dubultmaskētu adalimumabu 40 mg kā maksimālo balstdevu katru otro nedēļu (0,6 mg/kg) un 40 mg kā maksimālo balstdevu katru nedēļu (0,6 mg/kg) (32. tabula), 52. nedēļā tika vērtēta: klīniskā remisija pēc PMI – pacientiem ar atbildes reakciju 8. nedēļā, klīniskā atbilde pēc PMI (definēta kā Meijo indeksa samazinājums par ≥ 3 punktiem un ≥ 30 % salīdzinājumā ar sākumstāvokli) – pacientiem ar atbildes reakciju 8. nedēļā, gļotādas sadzīšana (definēta kā Meijo endoskopijas apakšrezultāts ≤ 1) – pacientiem ar atbildes reakciju 8. nedēļā, klīniskā remisija pēc PMI – pacientiem ar remisiju 8. nedēļā, kā arī pacientiem ar atbildes reakciju 8. nedēļā tika vērtēts to pacientu procentuālais īpatsvars ar remisiju pēc PMI, nelietojot kortikosteroīdus.

32. tabula. Efektivitātes rezultāti 52. nedēļā

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

[a] Adalimumabs 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) katru otro nedēļu
[b] Adalimumabs 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) katru nedēļu
[c] Pacientiem, kuri pētījuma sākumā vienlaikus lietoja kortikosteroīdus
Piezīme. Pacienti, kuriem 52. nedēļā nebija rādītāju vai kurus randomizēja, lai viņi saņemtu atkārtotu indukcijas devu vai balstterapiju, tika uzskatīti par 52. nedēļas mērķa kritērijus nesasniegušiem.

Papildu izpētes efektivitātes mērķa kritēriji ietvēra klīnisko atbildes reakciju pēc čūlainā kolīta aktivitātes indeksa bērniem (ČKAIB) (definēta kā ČKAIB samazinājums par ≥ 20 punktiem salīdzinājumā ar sākumstāvokli) un klīnisko remisiju pēc ČKAIB (definēta kā ČKAIB < 10) 8. un 52. nedēļā (33. tabula).

33. tabula. Izpētes mērķa kritēriju rezultāti pēc ČKAIB

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

[a] Adalimumabs 2,4 mg/kg (maksimālā deva 160 mg) 0. nedēļā, placebo 1. nedēļā un 1,2 mg/kg (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā.
[b] Adalimumabs 2,4 mg/kg (maksimālā deva 160 mg) 0. un 1. nedēļā un 1,2 mg/kg (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā.
[c] Neietverot nemaskētu adalimumabu 2,4 mg/kg (maksimālā deva 160 mg) indukcijas devu 0. un 1. nedēļā un 1,2 mg/kg devu (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā.
[d] Adalimumabs 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) katru otro nedēļu
[e] Adalimumabs 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) katru nedēļu

1. piezīme. Abas indukcijas grupas saņēma 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) 4. un 6. nedēļā.
2. piezīme. Pacienti, kam 8. nedēļā nebija rādītāju, tika uzskatīti par mērķa kritērijus nesasniegušiem.
3. piezīme. Pacienti, kuriem 52. nedēļā nebija rādītāju vai kurus randomizēja, lai viņi saņemtu atkārtotu indukcijas devu vai balstterapiju, tika uzskatīti par 52. nedēļas mērķa kritērijus nesasniegušiem.

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

Dzīves kvalitāte

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

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

Uveīts bērniem

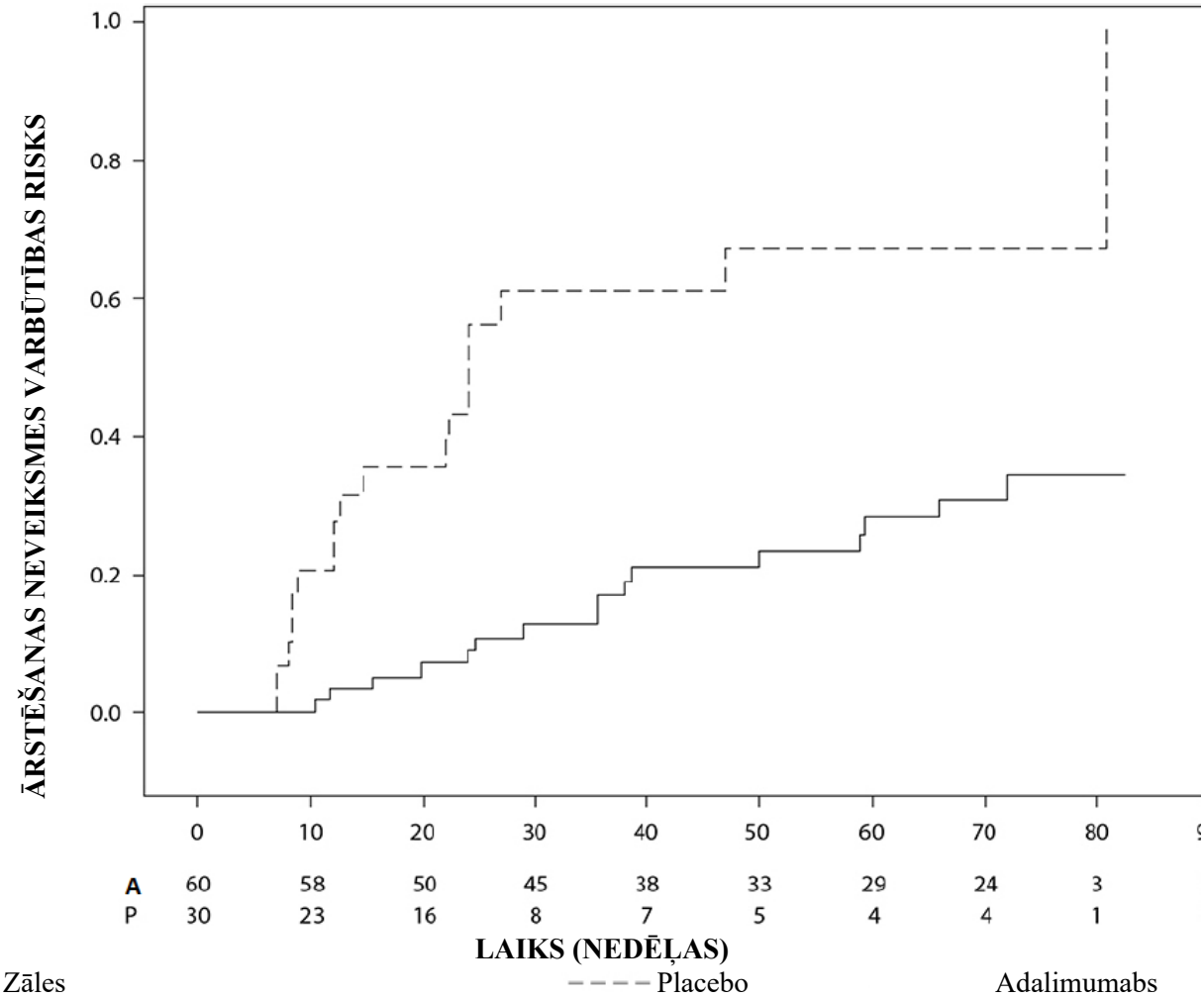
Adalimumaba drošums un efektivitāte ir vērtēta randomizētā, dubultmaskētā, kontrolētā pētījumā ar 90 pediatriskiem pacientiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem, kuriem bija aktīvs, pret vismaz 12 nedēļas ilgu metotreksāta terapiju refraktārs, ar JIA saistīts neinfekciozs priekšējās kameras uveīts. Pacienti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

Primārais 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.

<u>*Klīniskā atbildes reakcija*</u>

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 līkne, kas raksturo laiku līdz ārstēšanas neveiksmei pētījumā par uveītu bērniem



Piebilde. P – placebo (riskam pakļauto pacientu skaits); **A – adalimumaba** (riskam pakļauto pacientu skaits).

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, izplatīšanās tilpums (Vss) bija no 5 līdz 6 litriem un vidējais terminālās fāzes pusperiods bija aptuveni divas nedēļas. Adalimumaba koncentrācija sinoviālā šķidrumā vairākiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu bija 31–96 % no koncentrācijas serumā.

Pēc subkutānas 40 mg adalimumaba ievadīšanas pieaugušiem reimatoīdā artrīta (RA) pacientiem katru otro nedēļu vidējā 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/m^2 (maksimāli 40 mg) devas subkutānas ievadīšanas katru otro nedēļu pacientiem ar poliartikulāru juvenīlu idiopātisko artrītu (JIA) vecumā no 4 līdz 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 vienlaicīgi lietota metotreksāta un 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7 % CV), vienlaicīgi lietojot metotreksātu.

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

Pēc 24 mg/m^2 (maksimāli 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.

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 40 mg) lietošanas subkutāni katru otro nedēļu pediatriskajiem pacientiem ar hronisku perēkļaino psoriāzi, vidējā ± SN zemākā adalimumaba līdzsvara koncentrācija bija aptuveni 7,4 ± 5,85 µg/ml (79 % CV).

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.

Pieaugušiem pacientiem ar *hidradenitis suppurativa,* ar adalimumaba devu 160 mg 0. nedēļā un pēc tam 2. nedēļā 80 mg, minimālā adalimumaba koncentrācija serumā indukcijas periodā tika sasniegta aptuveni 7 līdz 8 µg/ml pēc 2. un 4. nedēļas. Līdzsvara koncentrācija serumā 12. nedēļā līdz 36. nedēļai bija aptuveni 8 līdz 10 µg/ml, saņemot ārstēšanu ar adalimumabu pa 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, kas, kā paredzams, nodrošinās līdzīgu iedarbību kā pieaugušiem HS pacientiem, kas saņem 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 randomizēti 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 (± SN) adalimumaba minimālā koncentrācija serumā bija 15,7 ± 6,6 µg/ml pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 40 kg (160/80 mg) un 10,6 ± 6,1 µg/ml pacientiem ar ķermeņa masu < 40 kg (80/40 mg).

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

Pacientiem ar čūlaino kolītu, ievadot 160 mg adalimumaba piesātinošo devu 0. nedēļā un pēc tam 2. nedēļā 80 mg adalimumaba, minimālā adalimumaba koncentrācija serumā indukcijas periodā bija aptuveni 12 µg/ml. Pacientiem ar čūlaino kolītu, kuri kā balstdevu saņēma 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu, konstatētais vidējais līdzsvara stāvokļa minimālais līmenis bija aptuveni 8 µg/ml.

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

Pieaugušiem pacientiem ar uveītu adalimumaba piesātinošā deva 80 mg 0. nedēļā ar sekojošu adalimumaba devu 40 mg katru otro nedēļu, sākot ar 1. nedēļu, nodrošināja vidējo līdzsvara koncentrāciju aptuveni 8–10 µg/ml.

Adalimumaba iedarbības sekas bērniem, kuriem ir uveīts, tika prognozētas, izmantojot farmakokinētikas modeļpopulācijas un ar starpindikācijām pamatotas farmakokinētikas simulācijas ar citiem pediatriskajiem pacientiem (bērniem, kuriem ir psoriāze, juvenīls idiopātisks artrīts, Krona slimība un ar entezītu saistīts artrīts). Klīniski dati par piesātinošās devas izmantošanu bērniem līdz sešu gadu vecumam nav pieejami. Prognozētā iedarbības intensitāte liecina, ka tad, ja netiek lietots metotreksāts, piesātinošā deva var izraisīt sākotnējās sistēmiskās iedarbības intensitātes pastiprināšanos.

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

Iedarbības intensitātes un atbildes reakcijas sakarība pediatriskajā 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 (EC50), bija 3 µg/ml (95 % TI: 1–6 µg/ml).

Sakarība starp adalimumaba koncentrāciju un efektivitāti bērniem ar smagu hronisku perēkļaino psoriāzi ir noteikta attiecīgi saistībā ar PASI 75 un 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 1300 RA pacientu datiem atklāja noslieci uz augstāku šķietamo adalimumaba klīrensu līdz ar ķermeņa masas palielināšanos. Pēc ķermeņa masas atšķirību korekcijas, dzimumam un vecumam bija minimāla ietekme uz adalimumaba klīrensu. Brīva adalimumaba (nesaistīta ar antivielām pret adalimumabu, AAA) līmenis serumā pacientiem ar nosakāmām AAA bija zemāks.

Aknu 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 farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Adipīnskābe
Citronskābes monohidrāts
Nātrija hlorīds
Mannīts (E 421)
Polisorbāts 80 (E 433)
Sālsskābe (*pH* līmeņa pielāgošanai) (E 507)
Nātrija hidroksīds (*pH* līmeņa pielāgošanai) (E 524)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

30 mēneši

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C). Nesasaldēt. Uzglabāt pilnšļirci/pildspalvveida pilnšļirci kartona kārbiņā, lai pasargātu no gaismas.

Atsevišķu Hefiya pilnšļirci/pildspalvveida pilnšļirci var uzglabāt līdz 21 dienai, nepārsniedzot maksimālo 25 °C temperatūru. Pilnšļirce/pildspalvveida pilnšļirce jāsargā no gaismas un jāiznīcina, ja netiek izlietota 21 dienas laikā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Hefiya 20 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

0,4 ml šķīduma vienreizlietojamā šļircē no dzidra I tipa stikla ar gumijas aizbāzni (brombutila gumija) un nerūsošā tērauda 29. izmēra adatu ar automātisku adatas aizsargmehānismu ar ielokiem pirkstiem, ar adatas uzgali no gumijas (termoplastikas elastomērs) un plastmasas virzuli.

Iepakojumos ir pa 2 pilnšļircēm blisterī.

Hefiya 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

0,8 ml šķīduma vienreizlietojamā šļircē no dzidra I tipa stikla ar gumijas aizbāzni (brombutila gumija) un nerūsošā tērauda 29. izmēra adatu ar automātisku adatas aizsargmehānismu ar ielokiem pirkstiem, ar adatas uzgali no gumijas (termoplastikas elastomērs) un plastmasas virzuli.

Iepakojumos ir pa 1 pilnšļircei un 2 pilnšļircēm blisterī
Vairāku kastīšu iepakojumā ir 6 pilnšļirces blisterī (3 iepakojumi pa 2)

Hefiya 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

0,8 ml šķīduma vienreizlietojamā pilnšļircē, kas iemontēta trīsšķautņu formas pildspalvveida tvertnē ar caurspīdīgu skatlodziņu un marķējumu. Šļirce pildspalvveida tvertnes iekšpusē ir izgatavota no I tipa stikla, tai ir nerūsošā tērauda 29. izmēra adata, iekšējs adatas uzgalis no gumijas (termoplastikas elastomērs) un gumijas aizbāznis (brombutila gumija).

Iepakojumos ir pa 1 pildspalvveida pilnšļircei un 2 pildspalvveida pilnšļircēm blisterī
Vairāku kastīšu iepakojumā ir 6 pildspalvveida pilnšļirces blisterī (3 iepakojumi pa 2)

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Pilns norādījumu kopums par izmantošanu sniegts lietošanas instrukcijas 7. punktā “Norādījumi par lietošanu”.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

Hefiya 20 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

EU/1/18/1287/007

Hefiya 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

EU/1/18/1287/001
EU/1/18/1287/002
EU/1/18/1287/003

Hefiya 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

EU/1/18/1287/004
EU/1/18/1287/005
EU/1/18/1287/006

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2018. gada 26. jūlijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2023. gada 6. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Hefiya 20 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Hefiya 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Hefiya 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

Hefiya 80 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Hefiya 80 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Hefiya 20 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē:

Katrā 0,2 ml vienas devas pilnšļircē ir 20 mg adalimumaba (*Adalimumabum*).

Hefiya 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Katrā 0,4 ml vienas devas pilnšļircē ir 40 mg adalimumaba (*Adalimumabum*).

Hefiya 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

Katrā 0,4 ml vienas devas pildspalvveida pilnšļircē ir 40 mg adalimumaba (*Adalimumabum*).

Hefiya 80 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Katrā 0,8 ml vienas devas pilnšļircē ir 80 mg adalimumaba (*Adalimumabum*).

Hefiya 80 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

Katrā 0,8 ml vienas devas pildspalvveida pilnšļircē ir 80 mg adalimumaba (*Adalimumabum*).

Adalimumabs ir cilvēka rekombinēta monoklonāla antiviela, kas iegūta, izmantojot Ķīnas kāmju olnīcu šūnas.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija) pilnšļircē
Šķīdums injekcijām (injekcija) pildspalvveida pilnšļircē (*SensoReady*)

Dzidrs līdz viegli opalescējošs, bezkrāsains vai mazliet iedzeltens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts

Hefiya kombinācijā ar metotreksātu indicēts:

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

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

Lietojot adalimumabu kombinācijā ar metotreksātu, rentgenoloģiski samazinājās locītavu bojājumu progresēšanas ātrums un uzlabojās locītavu fiziskā funkcija.

Juvenīls idiopātisks artrīts

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts

Hefiya kombinācijā ar metotreksātu ir indicēts aktīva poliartikulāra juvenīla idiopātiska artrīta ārstēšanai pacientiem no 2 gadu vecuma, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz vienu vai vairākiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (SMPRL). Hefiya 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

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

Aksiāls spondiloartrīts

Ankilozējošais spondilīts (AS)

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

Aksiāls spondiloartrīts bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma

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

Psoriātiskais artrīts

Hefiya indicēts aktīva un progresējoša psoriātiska artrīta ārstēšanai pieaugušajiem, ja atbildes reakcija uz iepriekšēju slimību modificējošu pretreimatisma medikamentozu terapiju nav bijusi pietiekama.

Pierādīts, ka adalimumabs palēnina perifēro locītavu bojājumu progresēšanu, kas pacientiem ar daudzu locītavu simetriskiem slimības apakštipiem noteikts rentgenogrammā (skatīt 5.1. apakšpunktu), kā arī uzlabo fizisko stāvokli.

Psoriāze

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

Perēkļainā psoriāze bērniem

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

Hidradenitis suppurativa (HS)

Hefiya ir indicēts aktīva vidēji smaga vai smaga *hidradenitis suppurativa* (*acne inversa*) ārstēšanai pieaugušiem 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

Hefiya ir indicēts 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

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

Čūlainais kolīts

Hefiya ir indicēts vidēji smaga vai smaga aktīva čūlainā kolīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju, tajā skaitā kortikosteroīdiem un 6 merkaptopurīnu (6-MP) vai azatioprīnu (AZA), kā arī pacientiem, kuriem ir šādas terapijas nepanesamība vai medicīniskas kontrindikācijas.

Čūlainais kolīts bērniem

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

Uveīts

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

Uveīts bērniem

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

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Hefiya jāsāk un jāuzrauga ārstiem-speciālistiem ar pieredzi tādu slimību diagnosticēšanā un ārstēšanā, kurām ir indicēts Hefiya. Pirms ārstēšanas ar Hefiya uzsākšanas oftalmologiem ieteicams konsultēties ar atbilstošu speciālistu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ar Hefiya ārstētiem pacientiem jāizsniedz Pacienta atgādinājuma kartīte.

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

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

Devas

Reimatoīdais artrīts

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

Ārstēšanas laikā ar Hefiya 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 dažiem pacientiem, kuriem pavājinās atbildes reakcija uz 40 mg Hefiya 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 nedēļu ārstēšanas laikā. Jāpārskata terapijas turpināšana pacientam, kuram šajā periodā nenovēro atbildes reakciju.

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

Devas pārtraukšana

Var būt nepieciešama devas pārtraukšana, piemēram, pirms operācijas vai ja attīstās nopietna infekcija.

Pieejamie dati liecina, ka, atsākot adalimumaba lietošanu 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 Hefiya deva pacientiem ar ankilozējošo spondilītu, aksiālu spondiloartrītu bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma un psoriātisku artrītu ir 40 mg adalimumaba, ko ievada katru otro nedēļu vienas devas veidā subkutānā injekcijā.

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

Psoriāze

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

Balstdevas ievadīšanai pieejams Hefiya 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē un/vai pildspalvveida pilnšļircē.

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

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

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

Hidradenitis suppurativa

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

Pacientiem, kuriem 12 nedēļu laikā nav uzlabošanās, terapijas turpināšana ir atkārtoti rūpīgi jāapsver. Ja ārstēšana tiek pārtraukta, Hefiya 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu var tikt atkal atsākta (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Periodiski ir jānovērtē ilgtermiņa ārstēšanas ieguvumi un risks (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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

Krona slimība

Ieteicamā Hefiya indukcijas 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 (divas 80 mg injekcijas vai četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai viena 80 mg injekcija vai divas 40 mg injekcijas dienā divas dienas pēc kārtas) un 80 mg 2. nedēļā (viena 80 mg injekcija vai divas 40 mg injekcijas vienā dienā), apzinoties, ka indukcijas periodā ir augstāks blakusparādību risks.

Pēc indukcijas ārstēšanas ieteicamā deva ir 40 mg katru otro nedēļu, subkutānas injekcijas veidā. Ja pacients ir pārtraucis Hefiya lietošanu un slimības pazīmes un simptomi atjaunojas, Hefiya var ievadīt 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 ir atbildes reakcijas pavājināšanās, lietojot 40 mg Hefiya katru otro nedēļu, var būt lietderīga devas palielināšana līdz 40 mg Hefiya katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Dažiem pacientiem, kuriem nav bijusi atbildes reakcija līdz 4. nedēļai, var būt lietderīga balstterapija līdz 12. nedēļai. Pacientam, kuram nav bijusi atbildes reakcija šajā periodā, terapijas turpināšana ir atkārtoti rūpīgi jāapsver.

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

Čūlainais kolīts

Ieteicamā Hefiya indukcijas dozēšanas shēma pieaugušiem pacientiem vidēji smaga un smaga čūlainā kolīta ārstēšanai ir 160 mg 0. nedēļā (devu var ievadīt divu 80 mg injekciju vai četru 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai vienas 80 mg injekcijas vai divu 40 mg injekciju veidā dienā divas dienas pēc kārtas) un 80 mg 2. nedēļā (viena 80 mg injekcija vai divas 40 mg injekcijas vienā dienā). Pēc indukcijas 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 Hefiya katru otro nedēļu, var būt lietderīga devas palielināšana līdz 40 mg Hefiya katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Pieejamie dati liecina, ka klīnisko atbildes reakciju parasti panāk 2–8 ārstēšanas nedēļās. Terapiju ar Hefiya nevajadzētu turpināt pacientiem, kuriem šajā laika periodā nav atbildes reakcijas.

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

Uveīts

Ieteicamā Hefiya sākotnējā deva pieaugušiem pacientiem ar uveītu ir 80 mg, kam seko 40 mg katru otro nedēļu, sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas.
Balstdevas ievadīšanai pieejams Hefiya 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē un/vai pildspalvveida pilnšļircē.
Pieredze par ārstēšanas uzsākšanu ar adalimumaba monoterapiju ir ierobežota. Terapiju ar Hefiya 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 Hefiya terapijas uzsākšanas.

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

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

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Deva nav jāpielāgo.

Nieru un/vai aknu darbības traucējumi

Šajās pacientu populācijās adalimumabs nav pētīts. Ieteikumus par devām sniegt nevar.

Pediatriskā populācija

Juvenīls idiopātisks artrīts

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts no 2 gadu vecuma

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

1. tabula. Hefiya deva pacientiem ar poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu

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

Pieejamie dati liecina, ka klīniskā atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 12 ārstēšanas nedēļu laikā. Pacientam, kuram šajā laika periodā nav atbildes reakcijas, ārstēšanas turpināšana ir atkārtoti rūpīgi jāapsver.

Adalimumabs nav piemērots lietošanai pacientiem, jaunākiem par 2 gadiem šīs indikācijas gadījumā.

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

Ar entezītu saistīts artrīts

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

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

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

Adalimumabs nav pētīts pacientiem, jaunākiem par 6 gadiem, kuriem ir ar entezītu saistīts artrīts.

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

Psoriātisks artrīts un aksiāls spondiloartrīts, tai skaitā ankilozējošais spondilīts

Adalimumabs nav piemērots lietošanai pediatriskā populācijā ankilozējoša spondilīta un psoriātiska artrīta indikāciju gadījumā.

Perēkļainā psoriāze bērniem

Ieteicamā Hefiya deva 4–17 gadus veciem pacientiem ar perēkļaino psoriāzi ir atkarīga no ķermeņa masas (3. tabula). Hefiya ievada subkutānas injekcijas veidā.

3. tabula. Hefiya deva pediatriskiem pacientiem ar perēkļaino psoriāzi

Pacienta ķermeņa masa	Devu shēma
no 15 kg līdz < 30 kg	Sākumdeva ir 20 mg, pēc tam 20 mg katru otro nedēļu, sākot vienu nedēļu pēc sākumdevas ievadīšanas
≥ 30 kg	Sākumdeva ir 40 mg, pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot vienu nedēļu pēc sākumdevas ievadīšanas

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

Ja ir indicēta atkārtota ārstēšana ar adalimumabu, jāievēro augstāk minētie norādījumi par devām un ārstēšanas ilgumu.

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

Adalimumabs nav piemērots lietošanai pacientiem, jaunākiem par 4 gadiem šīs indikācijas gadījumā.

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

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

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

Ieteicamā Hefiya 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 Hefiya, ievadot katru otro nedēļu, var apsvērt devas palielināšanu – 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

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

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

Ja ārstēšana pārtraukta, Hefiya 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, jaunākiem 2 gadiem šīs indikācijas gadījumā.

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

Krona slimība bērniem

Ieteicamā Hefiya deva 6–17 gadus veciem pacientiem ar Krona slimību ir atkarīga no ķermeņa masas (4. tabula). Hefiya ievada subkutānas injekcijas veidā.

4. tabula. Hefiya deva pediatriskiem pacientiem ar Krona slimību

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

Pacientiem, kuriem ir nepietiekama atbildes reakcija, var palīdzēt devu palielināšana.

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

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

Adalimumabs nav piemērots lietošanai bērniem, jaunākiem par 6 gadiem šīs indikācijas gadījumā.

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

Čūlainais kolīts bērniem

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

5. tabula. Hefiya deva pediatriskiem pacientiem ar čūlaino kolītu

Pacienta ķermeņa masa	Indukcijas deva	Balstdeva, sākot no 4. nedēļas*
< 40 kg	• 80 mg 0. nedēļā (ievada vienas 80 mg injekcijas vai divu 40 mg injekciju veidā vienā dienā) un • 40 mg 2. nedēļā (ievada vienas 40 mg injekcijas veidā)	• 40 mg katru otro nedēļu

Pacienta ķermeņa masa	Indukcijas deva	Balstdeva, sākot no 4. nedēļas*
≥ 40 kg	• 160 mg 0. nedēļā (ievada divu 80 mg injekciju vai četru 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai pa vienai 80 mg injekcijai vai pa divām 40 mg injekcijām dienā divas dienas pēc kārtas) un • 80 mg 2. nedēļā (ievada vienas 80 mg injekcijas vai divu 40 mg injekciju veidā vienā dienā)	• 80 mg katru otro nedēļu (ievada vienu 80 mg injekciju vai divas 40 mg injekcijas dienā)

* Pediatriskiem pacientiem, kuri Hefiya lietošanas laikā sasniedz 18 gadu vecumu, jāturpina saņemt nozīmēto balstdevu.
Pacientiem, kuriem pēc 8 nedēļām nav atbildes reakcijas pazīmju, terapijas turpināšana ir rūpīgi jāizvērtē.

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

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

Uveīts bērniem

Ieteicamā Hefiya deva pacientiem no 2 gadu vecuma, kuriem ir uveīts, ir atkarīga no ķermeņa masas (6. tabula). Hefiya ievada subkutānas injekcijas veidā.

Ārstējot uveītu bērniem, nav pieredzes ārstēšanā ar adalimumabu bez vienlaicīgas ārstēšanas ar metotreksātu.

6. tabula. Hefiya deva pediatriskiem pacientiem ar uveītu

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

Uzsākot ārstēšanu ar Hefiya, vienu nedēļu pirms balstterapijas uzsākšanas pacientiem ar ķermeņa masu < 30 kg var ievadīt vienu 40 mg piesātinošu devu, bet pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 30 kg var ievadīt vienu 80 mg piesātinošu devu. Klīniskie dati par adalimumaba piesātinošās devas izmantošanu bērniem līdz < 6 gadu vecumam nav pieejami (skatīt 5.2. apakšpunktu).

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

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

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

Lietošanas veids

Hefiya lieto subkutānas injekcijas veidā.
Pilnīgi norādījumi par lietošanu ir sniegti lietošanas instrukcijā.

Adalimumabs ir pieejams citos stiprumos un zāļu formās.

4.3. Kontrindikācijas

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

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

Vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja (III/IV pakāpe pēc Ņujorkas Sirds asociācijas (*New York Heart Association, NYHA*) klasifikācijas) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

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

Infekcijas

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

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

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

Nopietnas infekcijas

Pacientiem, kuri saņēmuši adalimumabu, ziņots par nopietnām infekcijām, tai skaitā sepsi, bakteriālām, mikobaktēriju, invazīvām sēnīšu, parazītu, vīrusu vai citām oportūnistiskām infekcijām, piemēram, listeriozi, legionelozi un pneimocistozi.

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

Tuberkuloze

Ziņots par tuberkulozi, tai skaitā 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 Hefiya, visi pacienti jāpārbauda, vai viņiem nav aktīva un neaktīva (latenta) tuberkulozes infekcija. Šai pārbaudei jāietver detalizēta pacienta tuberkulozes anamnēzes vai iespējamas iepriekšējas saskares ar cilvēkiem ar aktīvu tuberkulozi un iepriekš un/vai pašlaik veiktas imūnsupresīvas terapijas medicīniska izvērtēšana. Visiem pacientiem jāveic atbilstoši skrīninga testi

(t.i., tuberkulīna ādas tests un krūškurvja rentgenogramma) (jāievēro vietējie ieteikumi). Šo testu veikšanu un rezultātus jāatzīmē Pacienta atgādinājuma kartītē. Atgādinām ārstiem par pseidonegatīva tuberkulīna ādas testa rezultāta iespējamību, īpaši smagi slimiem pacientiem vai pacientiem ar pavājinātu imunitāti.

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

Visos zemāk aprakstītajos gadījumos ļoti rūpīgi jāvērtē terapijas ieguvuma/riska attiecība.

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

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

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

Neraugoties uz tuberkulozes profilaktisku ārstēšanu, pacientiem, kas ārstēti ar adalimumabu, 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 Hefiya 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, novērotas oportūnistiskas infekcijas, tai skaitā invazīvas sēnīšu infekcijas. Ne vienmēr pacientiem, kuri lietoja TNF-antagonistus, šīs infekcijas atklāja, tāpēc bija novēlota nepieciešamā ārstēšana, kas dažkārt 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 Hefiya lietošana nekavējoties jāpārtrauc. Šiem pacientiem empīrisku pretsēnīšu terapijas diagnozi un nozīmēšanu jāuzsāk konsultējoties ar ārstu, kuram ir pieredze pacientu aprūpē ar invazīvām sēnīšu infekcijām.

<u>B hepatīta reaktivācija</u>

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

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

Neiroloģiski traucējumi

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

Alerģiskas reakcijas

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

Imūnsupresija

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

Ļaundabīgi audzēji un limfoproliferatīvi traucējumi

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

Pēcreģistrācijas laikā bērniem, pusaudžiem un jauniem pieaugušajiem (līdz 22 gadu vecumam), kurus ārstēja ar TNF-antagonistiem (terapijas uzsākšana ≤ 18 gadu vecuma), ieskaitot adalimumabu, ir ziņots par ļaundabīgiem audzējiem, daži bija letāli. Apmēram puse no šiem gadījumiem bija limfomas. Citi gadījumi bija daudzveidīgi ļaundabīgie audzēji, ieskaitot 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 iekaisīgu zarnu slimību ārstēšanai. Azatioprīna vai 6-merkaptopurīna un Hefiya kombinācijas potenciālais risks ir rūpīgi jāapsver. Pacientiem, kas ārstēti ar Hefiya, nevar izslēgt hepatolienālas T-šūnu limfomas risku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pētījumi, kuros būtu iekļauti pacienti ar ļaundabīgiem audzējiem anamnēzē vai tādi, kuriem ārstēšana ar adalimumabu turpināta pēc ļaundabīga audzēja attīstīšanās, nav veikti. Tāpēc, apsverot Hefiya 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 Hefiya un tās laikā ir jāpārbauda, vai nav nemelanomas ādas vēža. Ar TNF antagonistiem, tai skaitā adalimumabu, ārstētiem pacientiem ziņots arī par melanomu un Merkela 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 ziņots par ļaundabīgiem audzējiem, pārsvarā plaušās vai galvā un kaklā. Visiem pacientiem anamnēzē bija izteikta smēķēšana. Tāpēc, lietojot jebkuru TNF-antagonistu HOPS pacientiem, kā arī pacientiem ar paaugstinātu ļaundabīgu audzēju risku izteiktas smēķēšanas dēļ, ir jāievēro piesardzība.

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

Hematoloģiskas reakcijas

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

Vakcinācija

Pētījumā 226 pieaugušiem pacientiem 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 pārnešanu ar dzīvām vakcīnām pacientiem, kuri saņem adalimumabu, nav pieejami.

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

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

Sastrēguma sirds mazspēja

Cita TNF-antagonista klīniskajā pētījumā novēroja sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanos un palielinātu mirstību no sastrēguma sirds mazspējas. Pacientiem, kuri saņem adalimumabu, novēroti arī sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanās gadījumi. Pacientiem ar vieglu sirds mazspēju (I/II pakāpe pēc *NYHA* klasifikācijas) Hefiya jālieto uzmanīgi. Hefiya 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 Hefiya jāpārtrauc.

Autoimūni procesi

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

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

Vienlaicīga bioloģisku SMPRL vai TNF-antagonistu lietošana

Klīniskos pētījumos ar vienlaicīgu anakinras un cita TNF-antagonista – etanercepta – lietošanu novērota nopietnu infekciju attīstība, un, salīdzinot ar etanercepta monoterapiju, papildu klīniskā ieguvuma nebija. Kombinētas etanercepta un anakinras terapijas laikā novēroto blakusparādību veida dēļ līdzīga toksiska iedarbība iespējama arī anakinras kombināciju ar citiem TNF-antagonistiem lietošanas gadījumā. Tāpēc adalimumaba un anakinras kombinācija nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Vienlaicīga adalimumaba lietošana ar citiem bioloģiskiem SMPRL (piemēram, anakinru un abataceptu) vai citiem TNF-antagonistiem nav ieteicama, pamatojoties uz iespējamu paaugstinātu infekciju risku, tai skaitā nopietnu infekciju attīstības un citas iespējamas farmakoloģiskas mijiedarbības risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ķirurģiskas operācijas

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

Tievo zarnu aizsprostojums

Neveiksmīga Krona slimības ārstēšana var liecināt par fiksētu fibrotisku striktūru, kas, iespējams, jāārstē ķirurģiski. Pieejamie dati liecina, ka adalimumabs nepastiprina un neizraisa striktūras.

Gados vecāki cilvēki

Nopietnas infekcijas bija biežāk pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu un bija vecāki par 65 gadiem (3,7 %), nekā tiem, kuri 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.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) uz 0,8 ml, 0,4 ml vai 0,2 ml devu, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

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

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ieteicams lietot atbilstošu kontracepcijas metodi, lai nepieļautu grūtniecības iestāšanos, un kontracepcijas metode jāturpina lietot vēl vismaz piecus mēnešus pēc pēdējās Hefiya devas lietošanas.

Grūtniecība

Prospektīvi apkopoti dati par lielu skaitu (apmēram 2 100) grūtniecību, kurās auglis tika pakļauts adalimumaba iedarbībai un kuru rezultāts bija dzīvi dzimušie ar zināmiem iznākumiem, ieskaitot datus par vairāk nekā 1 500 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 slimniecēm 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 oportūnistisku infekciju – sastopamība ar adalimumabu ārstētajām sievietēm un neārstētajām sievietēm būtiski neatšķīrās, un netika ziņots par nedzīvi dzimušiem bērniem vai ļaundabīgiem audzējiem. Datu interpretāciju var ietekmēt pētījuma metodoloģiskie ierobežojumi, tostarp mazais paraugkopas lielums un plānojums bez randomizēšanas.

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

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

Barošana ar krūti

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

Fertilitāte

Preklīniskie dati par adalimumaba ietekmi uz fertilitāti nav pieejami.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Hefiya var būt neliela ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus. Pēc Hefiya 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 mēnešiem vai ilgāk. Šajos pētījumos piedalījās reimatoīdā artrīta pacienti gan ar īslaicīgu, gan ilgstošu slimību, juvenīlo idiopātisko artrītu (poliartikulāro juvenīlo idiopātisko artrītu un ar entezītu saistīto artrītu), kā arī pacienti ar aksiālu spondiloartrītu (ankilozējošo spondilītu un aksiālu spondiloartrītu bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma), psoriātisku artrītu, Krona slimību, čūlaino kolītu, psoriāzi, *hidradenitis suppurativa* un uveītu. Pivotālos kontrolētajos pētījumos piedalījās 6 089 pacienti, kas kontrolētajā periodā saņēma adalimumabu, un 3 801 pacients, kas saņēma placebo vai aktīvas salīdzinājuma zāles.

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

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots biežāk, 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 nopietnām blakusparādībām. Tādi TNF antagonisti kā adalimumabs ietekmē imūno sistēmu, un to lietošana var pavājināt organisma aizsargspējas pret infekcijām un vēzi.

Adalimumaba lietošanas gadījumā ziņots arī par letālām un dzīvībai bīstamām infekcijām (tai skaitā sepsi, oportūnistiskām infekcijām un *TB*), HBV reaktivāciju un dažādām ļaundabīgām slimībām (tai skaitā leikozi, limfomu un *HSTCL*).

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

Pediatriskā populācija

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk sniegtais blakusparādību saraksts pamatojas uz klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas perioda pieredzi. 7. tabulā blakusparādības sakārtotas atbilstoši orgānu sistēmām (OSK) un sastopamības biežuma: ļoti bieži (≥ 1/10); bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10); retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100), reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā.

Norādīts vislielākais biežums, kāds novērots dažādu indikāciju gadījumā. OSK ailē pievienota zvaigznīte (*), ja sīkāka informācija atrodama citviet 4.3., 4.4. un 4.8. apakšpunktā.

7. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Blakusparādība
Infekcijas un infestācijas*	Ļoti bieži	Elpceļu infekcijas (tai skaitā dziļo un augšējo elpceļu infekcija, pneimonija, sinusīts, faringīts, nazofaringīts un herpes vīrusa izraisīta pneimonija)
	Bieži	Vispārējas infekcijas (tai skaitā sepse, kandidoze un gripa), zarnu trakta infekcijas (tai skaitā vīrusu izraisīts gastroenterīts), ādas un mīksto audu infekcijas (tai skaitā paronihija, celulīts, impetigo, nekrotizējošs fascīts un *herpes zoster*), auss infekcijas, mutes dobuma infekcijas (tai skaitā *herpes simplex*, mutes dobuma *herpes* un zobu infekcijas), reproduktīvās sistēmas infekcijas (tai skaitā vulvovagināla sēnīšu infekcija), urīnceļu infekcijas (tai skaitā pielonefrīts), sēnīšu infekcijas, locītavu infekcijas
	Retāk	Neiroloģiskas infekcijas (tai skaitā vīrusu meningīts), oportūnistiskās infekcijas un tuberkuloze (tai skaitā kokcidiomikoze, histoplazmoze un *Mycobacterium avium complex* 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 vēzis), labdabīgs audzējs
	Retāk	Limfoma**, parenhimatoza orgāna audzējs (tai skaitā krūts vēzis, plaušu audzējs un vairogdziedzera audzējs), melanoma**
	Reti	Leikoze[1)]
	Nav zināms	Hepatolienāla T šūnu limfoma[1)] Merkela šūnu karcinoma (neiroendokrīna ādas karcinoma)[1)] Kapoši sarkoma
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi*	Ļoti bieži	Leikopēnija (tai skaitā neitropēnija un agranulocitoze), anēmija
	Bieži	Leikocitoze, trombocitopēnija
	Retāk	Idiopātiska trombocitopēniskā purpura
	Reti	Pancitopēnija

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Blakusparādība
Imūnās sistēmas traucējumi*	Bieži	Hipersensitivitāte, alerģijas (tai skaitā sezonāla alerģija)
	Retāk	Sarkoidoze[1)], vaskulīts
	Reti	Anafilakse[1)]
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts lipīdu līmenis
	Bieži	Hipokaliēmija, paaugstināts urīnskābes līmenis, patoloģisks nātrija līmenis asinīs, hipokalcēmija, hiperglikēmija, hipofosfatēmija, dehidratācija
Psihiskie traucējumi	Bieži	Garastāvokļa svārstības (tai skaitā depresija), trauksme, bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi*	Ļoti bieži	Galvassāpes
	Bieži	Parestēzijas (tai skaitā hipoestēzija), migrēna, nervu saknīšu nospiedums
	Retāk	Akūti cerebrovaskulāri traucējumi[1)], trīce, neiropātija
	Reti	Multiplā skleroze demielinizējoši traucējumi (piemēram, redzes nerva neirīts, *Guillain-Barré* sindroms)[1)]
Acu bojājumi	Bieži	Redzes traucējumi, konjunktivīts, blefarīts, acu pietūkums
	Retāk	Diplopija
Ausu un labirinta bojājumi	Bieži	Reibonis
	Retāk	Kurlums, troksnis ausīs

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Blakusparādība
Sirds funkcijas traucējumi*	Bieži	Tahikardija
	Retāk	Miokarda infarkts[1)], aritmija, sastrēguma sirds mazspēja
	Reti	Sirds apstāšanās
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Hipertensija, pietvīkums, hematoma
	Retāk	Aortas aneirisma, vaskulāra artēriju oklūzija, tromboflebīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības *	Bieži	Astma, aizdusa, klepus
	Retāk	Plaušu embolija[1)], intersticiāla plaušu slimība, hroniska obstruktīva plaušu slimība, pneimonīts, izsvīdums pleiras telpā[1)]
	Reti	Plaušu fibroze[1)]
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Vēdera sāpes, slikta dūša un vemšana
	Bieži	Kuņģa un zarnu trakta asiņošana, dispepsija, gastroezofageālā atviļņa slimība, sausais (Šēgrena) sindroms
	Retāk	Pankreatīts, disfāgija, sejas tūska
	Reti	Zarnu perforācija[1)]
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi *	Ļoti bieži	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis
	Retāk	Holecistīts un holelitiāze, aknu steatoze, paaugstināts bilirubīna līmenis
	Reti	Hepatīts, B hepatīta reaktivācija[1)], autoimūnais hepatīts[1)]
	Nav zināms	Aknu mazspēja[1)]

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Blakusparādība
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Izsitumi (tai skaitā eksfoliatīvi izsitumi)
	Bieži	Psoriāzes pastiprināšanās vai pirmreizēja parādīšanās (tai skaitā palmoplantāra pustuloza psoriāze)[1)], nātrene, asinsizplūdumi (tai skaitā purpura), dermatīts (tai skaitā ekzēma), onihoklāzija, hiperhidroze, alopēcija[1)], nieze
	Retāk	Svīšana naktīs, rēta
	Reti	Erythema multiforme[1)], Stīvensa-Džonsona sindroms[1)], angioedēma[1)], ādas vaskulīts[1)], lihenoīda ādas reakcija[1)]
	Nav zināms	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, sistēmiska sarkanā vilkēde
	Reti	Sarkanajai vilkēdei līdzīgs sindroms[1)]
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	Nieru darbības traucējumi,
	Retāk	Hematūrija 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

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Blakusparādība
Izmeklējumi*	Bieži	Asinsreces un asiņošanas traucējumi (tai skaitā pagarināts aktivizētā parciālā tromboplastīna laiks), pozitīvs autoantivielu tests (tai skaitā antivielas pret dubultspirāles DNS), paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs
	Nav zināms	Ķermeņa masas pieaugums[2)]
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas*	Bieži	Dzīšanas traucējumi

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

** tai skaitā atklātie pētījumu turpinājumi.

1) ietverot datus no spontānajiem ziņojumiem.

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

Hidradenitis suppurativa

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 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 aktīvas kontrolzāles. Reakciju dēļ injekcijas vietā zāļu lietošana parasti nebija jāpārtrauc.

Infekcijas

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

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

Kontrolētajos un atklātos pētījumos pieaugušajiem un bērniem ar adalimumabu ziņots par nopietnām infekcijām (tai skaitā par letālām infekcijām, kas radās reti), piemēram, bija ziņojumi par tuberkulozi (tai skaitā miliāru un ārpusplaušu lokalizācijas) un invazīvām oportūnistiskām infekcijām (piemēram, diseminēta un ārpusplaušu histoplazmoze, blastomikoze, kokcidioidomikoze, pneimocista, 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 pediatriskiem 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 pediatriskiem pacientiem ar kopējo 498,1 pacientgada lietošanas pieredzi, adalimumaba pētījumos pediatriskiem pacientiem ar Krona slimību netika novēroti ļaundabīgi audzēji. 77 pediatriskiem pacientiem ar kopējo 80,0 pacientgadu lietošanas pieredzi, adalimumaba pētījumā pediatriskiem pacientiem ar hronisku perēkļaino psoriāzi, netika novēroti ļaundabīgi audzēji. Adalimumaba pētījumā pediatriskiem pacientiem ar čūlaino kolītu 93 pediatriskiem pacientiem ar 65,3 pacientgadu kopējo lietošanas pieredzi ļaundabīgi jaunveidojumi netika novēroti. 60 pediatriskiem pacientiem ar uveītu, kuriem adalimumaba pētījuma laikā šo zāļu iedarbības ilgums bija 58,4 pacientgadi, ļaundabīgi audzēji netika novēroti.

Pivotālo adalimumaba pētījumu pieaugušajiem vismaz 12 nedēļas ilgajās kontrolētajās daļās pacientiem ar vidēji smagu vai smagu reimatoīdo artrītu, ankilozējošo spondilītu, aksiālu spondiloartrītu bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma, psoriātisko artrītu, psoriāzi, *hidradenitis suppurativa,* Krona slimību, čūlaino kolītu un uveītu novērotais ļaundabīgu 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 ārstētajiem pacientiem 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 rādītājs (95 % ticamības intervāls) bija 8,8 (6,0; 13,0) uz 1000 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 1000 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 1000 pacientgadiem kontrolgrupas pacientiem.

Apvienojot šo klīnisko pētījumu kontrolētās daļas un notiekošos un pabeigtos atklātos pētījumu pagarinājumus, kuru ilguma mediāna ir aptuveni 3,3 gadi, piedaloties 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.

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

Pēcreģistrācijas 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 vairākas reizes dažādos laikos seruma paraugos pārbaudīja autoantivielas. Šajos pētījumos 11,9 % ar adalimumabu ārstēto pacientu un 8,1 % ar placebo un aktīvām kontrolzālēm ārstēto pacientu, kuriem sākotnēji bija negatīvi antinukleāro antivielu titri, 24. nedēļā bija pozitīvi titri. Diviem no 3 441 ar adalimumabu ārstēta pacienta visos reimatoīdā artrīta un psoriātiskā artrīta pētījumos attīstījās klīniskas pazīmes, kas liecināja par tikko radušos vilkēdei līdzīgu sindromu. Pēc terapijas pārtraukšanas pacientu stāvoklis uzlabojās. Nevienam pacientam neradās vilkēdes nefrīts vai centrālās nervu sistēmas simptomi.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Kontrolētajos 3. fāzes pētījumos ar adalimumabu ārstētiem reimatoīdā un psoriātiskā artrīta pacientiem ar novērošanas periodu no 4 līdz 104 nedēļām ALAT paaugstināšanās ≥ 3 x NAR (normas augšējā robeža) bija 3,7 % ar adalimumabu ārstēto pacientu un 1,6 % ar kontrolzālēm ārstēto pacientu.

Kontrolētajos 3. fāzes pētījumos ar adalimumabu ārstētiem poliartikulārā juvenīlā idiopātiska artrīta pacientiem, kuri bija 4–17 gadus veci, un ar entezītu saistīta artrīta pacientiem, kuri bija 6–17 gadus veci, ALAT paaugstinājās ≥ 3 x NAR 6,1 % ar adalimumabu ārstēto pacientu un 1,3 % ar kontrolzālēm ārstēto pacientu. Vairums ALAT paaugstināšanās gadījumu radās, vienlaicīgi lietojot metotreksātu. Neviens ALAT paaugstināšanās gadījums ≥ 3 x NAR neradās 3. fāzes pētījumā ar adalimumabu ārstētiem pacientiem ar poliartikulāro juvenīlo idiopātisko artrītu vecumā no 2 līdz < 4 gadiem.

Kontrolētajos 3. fāzes pētījumos ar adalimumabu ārstētiem Krona slimības un čūlainā kolīta pacientiem ar novērošanas periodu no 4 līdz 52 nedēļām ALAT paaugstināšanās ≥ 3 x NAR radās 0,9 % ar adalimumabu ārstēto pacientu un 0,9 % ar kontrolzālēm ārstēto pacientu.

3. fāzes adalimumaba pētījumos pediatriskiem pacientiem ar Krona slimību, kurā izvērtēja divu no ķermeņa masas atkarīgu devu balstterapijas shēmu pēc indukcijas terapijas, kas bija atkarīga no ķermeņa masas, līdz pat 52 terapijas nedēļām efektivitāti un drošumu, ALAT paaugstināšanās ≥ 3 x NAR bija 2,6 % (5/192) pacientu, no kuriem 4 vienlaicīgi saņēma imūnsupresantus.

Kontrolētajos 3. fāzes pētījumos ar adalimumabu ārstētiem perēkļainās psoriāzes pacientiem ar novērošanas periodu no 12 līdz 24 nedēļām ALAT paaugstināšanās ≥ 3 x NAR bija 1,8 % ar adalimumabu ārstēto pacientu un 1,8 % ar kontrolzālēm ārstēto pacientu.

Neviens ALAT paaugstināšanās gadījums ≥ 3 x NAR neradās 3. fāzes pētījumā ar adalimumabu ārstētiem 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 no 12 līdz 16 nedēļām ALAT paaugstināšanās ≥ 3 x NAR bija 0,3 % ar adalimumabu ārstēto pacientu un 0,6 % ar kontrolzālēm 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 lietošanas laika mediānu 166,5 dienas un 105,0 dienas, attiecīgi adalimumaba un kontroles grupā, ALAT paaugstināšanās ≥ 3 x NAR bija 2,4 % ar adalimumabu ārstēto pacientu un 2,4 % ar kontrolzālēm ārstēto pacienu.

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

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

Vienlaicīga ārstēšana ar azatioprīnu/6-merkaptopurīnu

Krona slimības pētījumos pieaugušiem pacientiem lielāka ar ļaundabīgām un ar nopietnām infekcijām saistītu blakusparādību sastopamība tika novērota, ārstējot ar adalimumabu un azatioprīnu/6- merkaptopurīnu kombināciju, salīdzinot ar adalimumaba monoterapiju.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

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

Darbības mehānisms

Adalimumabs specifiski saistās pie TNF un neitralizē TNF bioloģisko darbību, bloķējot tā mijiedarbību ar p55 un p75 šūnu virsmas TNF receptoriem.
Adalimumabs arī modulē bioloģisko atbildes reakciju, ko inducē vai regulē TNF, tai skaitā adhēzijas molekulu, kas nosaka leikocītu migrāciju (ELAM-1, VCAM-1 un ICAM-1 ar IC_{50} 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 pazeminināšanos 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 ārstēšanās ar adalimumabu pacientiem ar poliartikulāru juvenīlu idiopātisko artrītu, Krona slimību, čūlaino kolītu un *hidradenitis suppurativa* tika novērota arī strauja C-reaktīvā olbaltuma līmeņa pazeminināšanās. Pacientiem ar Krona slimību tika novērota arī šūnu, kuras izdala iekaisuma marķierus, skaita samazināšanās zarnās, tai skaitā ievērojama TNFα 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 vērtēta piecos randomizētos, dubultmaskētos un labi kontrolētajos pētījumos. Daži pacienti tika ārstēti līdz pat 120 mēnešiem.

RA pētījumā I pārbaudīja 271 pacientu ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kuri bija ≥18 gadus veci un kuriem 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 kuriem metotreksāta deva bija nemainīgi 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, kuri bija ≥18 gadus veci un kuriem 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 kam 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 randomizēti 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 pieaugušie 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. AR 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 8. tabulā.

8. tabula. ACR atbildes reakcijas 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	adalimumabs[b]/ MTX[c] n=63	placebo n=110	adalimumabs[b] n=113	placebo/ MTX[c] n=200	adalimumabs[b]/ MTX[c] n=207
ACR 20						
6 mēneši	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 mēneši	NZ	NZ	NZ	NZ	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 mēneši	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mēneši	NZ	NZ	NZ	NZ	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 mēneši	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mēneši	NZ	NZ	NZ	NZ	4,5 %	23,2 %

[a] RA pētījumā I pēc 24 nedēļām, RA pētījumā II pēc 26 nedēļām un RA pētījumā III pēc 24 un 52 nedēļām.
[b] 40 mg adalimumaba, 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, lai saņemtu 40 mg adalimumaba 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 pacients turpināja lietot adalimumabu 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 agrīnas stadijas reimatoīdā artrīta pacientiem, kuri iepriekš nebija ārstēti ar metotreksātu, kombinēta terapija ar adalimumabu un metotreksātu 52. nedēļā izraisīja ātrāku un nozīmīgi labāku ACR atbildes reakciju nekā metotreksāta monoterapija un adalimumaba monoterapija, un 104. nedēļā atbildes reakcija bija saglabājusies (skatīt 9. tabulu).

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

atbildes reakcija	MTX n=257	adalimumabs n=274	adalimumabs/ 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 AR V pētījuma pagarinājumā ACR atbildes reakcijas rādītāji saglabājās, novērojot pacientus līdz 10 gadiem. No 542 pacientiem, kuri tika randomizēti, lai saņemtu adalimumabu 40 mg katru otro nedēļu, 170 turpināja lietot adalimumabu pa 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 pacientiem (60 %) bija ACR 70 atbildes reakcijas.

52. nedēļā 42,9 % pacientu, kuri saņēma kombinēto adalimumaba/metotreksāta terapiju, sasniedza klīnisku remisiju (DAS28 < 2,6) salīdzinājumā ar 20,6 % pacientu, kuri saņēma metotreksāta monoterapiju, un 23,4 % pacientu, kuri saņēma adalimumaba monoterapiju. Kombinētā adalimumaba/metotreksāta terapija bija klīniski un statistiski pārāka par metotreksātu (p < 0,001) un adalimumaba monoterapiju (p < 0,001), sasniedzot zemu slimības aktivitātes līmeni pacientiem ar nesen diagnosticētu vidēji smagu vai smagu reimatoīdo artrītu. Atbildes reakcija abās monoterapijas grupās bija līdzīga (p=0,447).
No 342 pacientiem, kuri sākotnēji bija randomizēti, lai saņemtu adalimumaba monoterapiju vai kombinētu adalimumaba/metotreksāta terapiju, un kuri 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.

Radiogrāfiskā atbildes reakcija

RA pētījumā III pacientiem, kuri saņēma adalimumabu un kuru vidējais slimības ilgums ar reimatoīdo artrītu bija apmēram 11 gadu, locītavu strukturālo bojājumu noteica radiogrāfiski un novērtēja kā izmaiņas kopējā modificētajā *Sharp* skalas punktu skaitā (TSS) un tās komponentēs, eroziju skalas punktu skaitā un locītavas spraugas sašaurināšanās punktu skaitā. Pēc 6 un 12 mēnešiem adalimumaba/metotreksāta pacientiem bija ievērojami mazāk radiogrāfiski progresējošu locītavu izmaiņu nekā pacientiem, kuri saņēma tikai metotreksātu (skatīt 10. tabulu).

RA pētījuma III atklātajā pagarinājumā strukturālo bojājumu progresēšanas samazināšanās rādītājs pacientu apakšgrupā saglabājās 8 un 10 gadus. Pēc 8 gadiem radiogrāfiski tika izmeklēts 81 no 207 pacientiem, kuri sākotnēji tika ārstēti ar 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu. No šiem pacientiem 48 nekonstatēja strukturālo bojājumu progresēšanu, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, to izsakot ar m*Sharp* skalas kopējā punktu skaita 0,5 vai mazāku izmaiņu. 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 progresēšanu, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, to izsakot ar m*Sharp* skalas kopējā punktu skaita 0,5 vai mazāku izmaiņu.

10. tabula. Vidējās radiogrāfiskās izmaiņas 12 mēnešu laikā RA pētījumā III

	placebo/ MTX[a]	adalimumabs/MTX 40 mg katru otro nedēļu	placebo/MTX-adalimumabs/MTX (95 % ticamības intervāls[b])	p-vērtība
kopējais *Sharp* 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] punktu skaita izmaiņu atšķirības starp metotreksātu un adalimumabu 95 % ticamības intervāls.
[c] pamatojoties uz kategoriju analīzi.
[d] Locītavas spraugas sašaurināšanās (*Joint Space Narrowing – JSN*).

RA pētījumā V strukturālo locītavu bojājumu vērtēja radiogrāfiski un izteica kā modificētā kopējā *Sharp* punktu skaita izmaiņas (skatīt 11. tabulu).

11. tabula. Vidējās radiogrāfiskās izmaiņas 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 *Sharp* skalas punktu skaits	5,7 (4,2–7,3)	3,0 (1,7–4,3)	1,3 (0,5–2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
eroziju skalas punktu skaits	3,7 (2,7–4,7)	1,7 (1,0–-2,4)	0,8 (0,4–1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN punktu skaits	2,0 (1,2–2,8)	1,3 (0,5–2,1)	0,5 (0–1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

[a] p vērtība iegūta metotreksāta monoterapijas un adalimumaba/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzināšanā, izmantojot *Mann-Whitney U* testu.
[b] p vērtība iegūta adalimumaba monoterapijas un adalimumaba/metotreksāta kombinētas terapijas atbilstošu pāru salīdzināšanā, izmantojot *Mann-Whitney U* testu.
[c] p vērtība iegūta adalimumaba monoterapijas un metotreksāta monoterapijas atbilstošu pāru salīdzināšanā, izmantojot *Mann-Whitney U* testu.

Pēc 52 un 104 ārstēšanas nedēļām procentuālais pacientu īpatsvars, kuriem nebija slimības progresēšanas (modificētā kopējā *Sharp* punktu skaita izmaiņas no sākotnējā stāvokļa ≤ 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 %) un adalimumaba monoterapijas gadījumā (attiecīgi 50,7 %, p < 0,002 un 44,5 %, p < 0,001).

Atklātā RA V pētījuma pagarinājumā pacientiem, kas sākotnēji bija randomizēti metotreksāta monoterapijai, adalimumaba monoterapijai un adalimumaba/metotreksāta kombinētai terapijai, modificētā kopējā *Sharp* punktu skaita vidējās izmaiņas pēc 10 gadiem, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, bija attiecīgi 10,8, 9,2 un 3,9. Attiecīgais procentuālais pacientu īpatsvars bez radiogrāfiskas progresēšanas bija attiecīgi 31,3 %, 23,7 % un 36,7 %.

Dzīves kvalitāte un fiziskās funkcijas

Visos 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 nodrošināja statistiski ticami labāku HAQ darba spēju zuduma indeksa uzlabošanos no sākotnējā stāvokļa līdz 6. mēnesim salīdzinājumā ar placebo, un RA pētījumā III tādu pašu rezultātu konstatēja 52. nedēļā. Īsa veida veselības pārskata (SF 36) rezultāti par visām adalimumaba devām/shēmām visos četros pētījumos apstiprina šos atklājumus. 40 mg devai katru otro nedēļu bija statistiski ticams fiziskās komponentes apkopojuma (PCS) punktu skaits, kā arī statistiski ticams sāpju un vitalitātes sfēras punktu skaits. Statistiski ticams noguruma mazināšanās, kas noteikta ar funkcionālu hroniskas slimības terapijas vērtējumu (FACIT), punktu skaits bija visos trijos pētījumos, kuros tas tika vērtēts (RA pētījumi I, III, IV).

RA pētījumā III vairumam pacientu, kuriem tika sasniegta fizikālo funkciju uzlabošanās un kuri turpināja ārstēšanu, uzlabošanās 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. No 250 pacientiem, kas pabeidza pētījuma atklātās fāzes pagarinājumu, fiziskās funkcijas uzlabošanās saglabājās visos 10 ārstēšanās gados.

Aksiāls spondiloartrīts

Ankilozējošais spondilīts (AS)

Adalimumaba 40 mg lietošanu katru otro nedēļu vērtēja 393 pacientiem divos randomizētos, 24 nedēļu, dubultmaskētos, placebo kontrolētajos pētījumos pacientiem, kuriem bija aktīvs ankilozējošais spondilīts (vidējais sākotnējais slimības aktivitātes rādītājs [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)] visās grupās bija 6,3) un bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz standarta terapiju. 79 (20,1 %) pacienti tika vienlaicīgi ārstēti ar slimību modificējošām pretreimatisma zālēm un 37 (9,4 %) pacienti – ar glikokortikoīdiem. Pēc maskētā perioda bija atklātais periods, kad pacienti saņēma 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu subkutāni vēl 28 nedēļas. Pacienti (n=215; 54,7 %), kuri 12., 16. vai 20. nedēļā nesasniedza ASAS 20, atklāti saņēma agrīnas izstāšanās adalimumabu 40 mg katru otro nedēļu subkutāni un pēc tam tika ārstēti kā tādi, kuriem dubultmaskētajās statistiskajās analīzēs nav atbildes reakcijas.

Lielāka AS pētījuma I rezultāti 315 pacientiem liecināja par 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 (12. tabula).

12. tabula. Efektivitātes atbildes reakcijas placebo kontrolētā AS pētījumā – I pētījumā pazīmju un simptomu mazināšanās

atbildes reakcija	**placebo N=107**	**adalimumabs N=208**
ASAS[a] 20		
2. nedēļa	16 %	42 %***
12. nedēļa	21 %	58 %***
24. nedēļa	19 %	51 %***
ASAS 50		
2. nedēļa	3 %	16 %***
12. nedēļa	10 %	38 %***
24. nedēļa	11 %	35 %***
ASAS 70		
2. nedēļa	0 %	7 %**
12. nedēļa	5 %	23 %***

atbildes reakcija	placebo N=107	adalimumabs N=208
24. nedēļa	8 %	24 %***
BASDAI[b] 50		
2. nedēļa	4 %	20 %***
12. nedēļa	16 %	45 %***
24. nedēļa	15 %	42 %***

***,** statistiski ticami ar p < 0,001, < 0,01 visiem adalimumaba un placebo salīdzinājumiem 2., 12. un 24. nedēļā.

[a] novērtējums ankilozējošā spondilīta gadījumā.

[b] *Bath* ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes indekss.

Ar adalimumabu ārstētajiem pacientiem 12. nedēļā bija statistiski ticami lielāka uzlabošanās, kas saglabājās līdz 24. nedēļai gan pēc SF36, gan Ankilozējošā spondilīta dzīves kvalitātes aptaujas (ASQoL).

Līdzīgas tendences (visas nebija statistiski ticamas) novēroja mazākā randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā AS pētījumā II 82 pieaugušiem pacientiem ar aktīvu ankilozējošo spondilītu.

Aksiāls spondiloartrīts bez AS radiogrāfiska apstiprinājuma

Adalimumaba drošums un efektivitāte tika vērtēti divos randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos pacientiem ar radiogrāfiski neapstiprinātu aksiālu spondiloartrītu (nr-axSpA). Pētījumā nr-axSpA I tika vērtēti pacienti ar aktīvu nr-axSpA. Pētījums nr-axSpA II bija pētījums par ārstēšanas pārtraukšanu pacientiem ar aktīvu nr-axSpA, kuri bija sasnieguši remisiju adalimumaba terapijas atklātajā fāzē.

Pētījums nr-axSpA I

Pētījumā nr-axSpA I adalimumaba 40 mg lietošanu vienu reizi divās nedēļās vērtēja 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), kuriem bija neatbilstoša atbildes reakcija uz ≥ 1 NPL vai to nepanesība vai kontrindikācijas.

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 144 nedēļas saņēma 40 mg adalimumaba vienu reizi divās nedēļās. Rezultāti 12. nedēļā liecināja par aktīva nr-axSpA pazīmju un simptomu statistiski nozīmīgu samazināšanos pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu, salīdzinot ar placebo (13. tabula).

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

Dubultmaskētais periods 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 locītavas[d,i]	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI mugurkauls[d,j]	-0,2	-1,8**

[a] ASAS = vērtējums saskaņā ar Starptautiskās spondiloartrīta biedrības kritērijiem.
[b] *Bath* ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes indekss.
[c] ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes skala.
[d] vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli.
[e] n=91 placebo un n=87 adalimumabs.
[f] 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 ar p < 0,001, < 0,01 un < 0,05 visos adalimumaba un placebo salīdzinājumos.

Atklātā pagarinājumā pazīmju un simptomu uzlabošanās, lietojot adalimumaba terapiju, saglabājās līdz 156. nedēļai.

Iekaisuma inhibīcija

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

Dzīves kvalitāte un fiziskās funkcijas

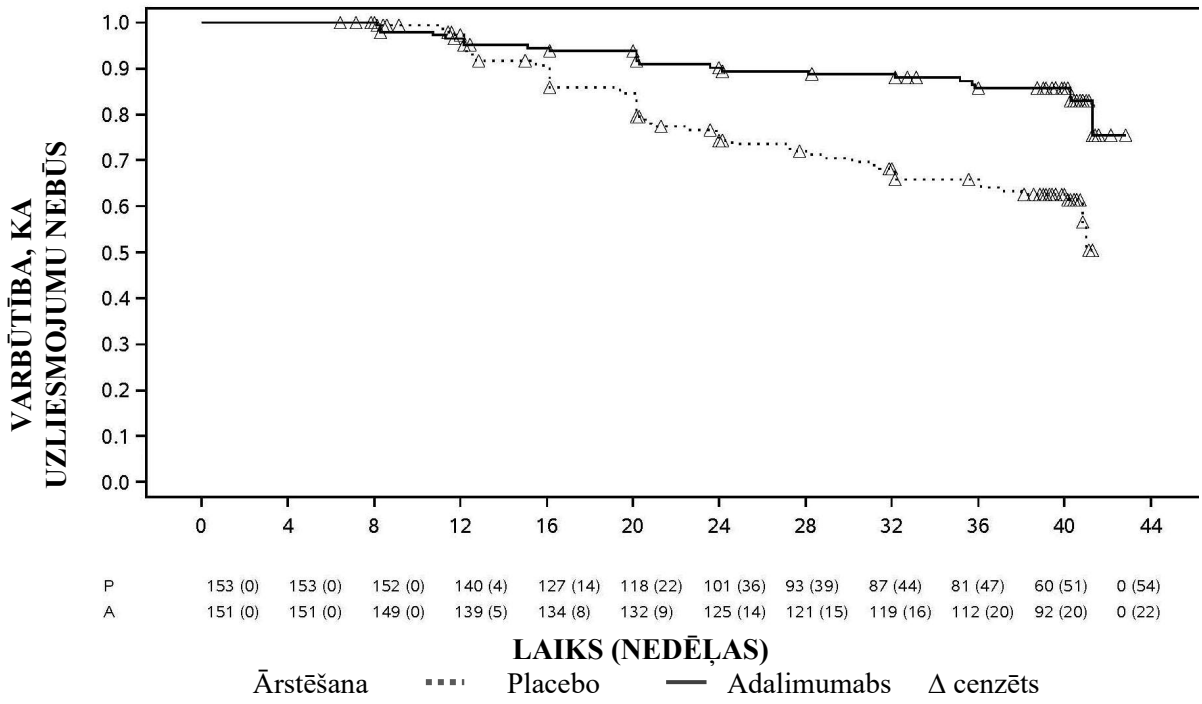
Ar veselību saistīta dzīves kvalitāte un fiziskā aktivitāte tika vērtēta, izmantojot HAQ-S un SF-36 aptaujas anketas. Salīdzinot ar placebo, adalimumabs nodrošināja statistiski nozīmīgi lielāku HAQ-S kopējā punktu skaita un SF-36 fizikālās komponentes punktu skaita (PCS) uzlabošanos no sākotnējā stāvokļa līdz 12. nedēļai. Ar veselību saistītā dzīves kvalitātes un fizisko funkciju uzlabošanās saglabājās atklātajā pagarinājumā līdz 156. nedēļai.

Pētījums nr-axSpA II

673 pacienti ar aktīvu nr-axSpA (vidējais sākotnējais slimības aktivitātes punktu skaits [BASDAI] bija 7,0), kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija uz ārstēšanu ar ≥ 2 NPL vai to nepanesība, vai kontrindikācija NPL lietošanai, iesaistījās pētījuma nr-axSpA II atklātajā periodā, kura laikā viņi 28 nedēļas saņēma 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu. Šiem pacientiem bija arī objektīvas krusta kaula un zarnkaula locītavu vai mugurkaula iekaisuma pazīmes MRI vai paaugstināts hs-CPR līmenis. Pacienti, kuri atklātajā periodā sasniedza stabilu, vismaz 12 nedēļas ilgu remisiju (N=305) (ASDAS 16., 20., 24. un 28. nedēļā: < 1,3), tika randomizēti, lai dubultmaskētajā, placebo kontrolētajā periodā vēl 40 nedēļas saņemtu vai nu turpmāku ārstēšanu ar 40 mg adalimumaba 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 40 mg adalimumaba glābējterapiju katru otro nedēļu vismaz 12 nedēļas.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija to pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem līdz pētījuma 68. nedēļai nebija slimības uzliesmojuma. Uzliesmojums tika definēts kā ASDAS ≥ 2,1 divās secīgās vizītēs ar četru nedēļu 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 (riskam pakļauto personu skaits (ar uzliesmojumu)); A = Adalimumabs (riskam pakļauto personu skaits (ar uzliesmojumu)).

Pārtrauktās ārstēšanas grupā uzliesmojums radās 68 pacientiem, no kuriem 65 pabeidza 12 nedēļas ilgu adalimumabs glābējterapijas kursu, un 37 (56,9 %) no viņiem 12 nedēļas pēc atklātās ārstēšanas atsākšanas bija atjaunojusies remisija (ASDAS < 1,3).

Laikā līdz 68. nedēļai pacientiem, kuri saņēma nepārtrauktu ārstēšanu ar adalimumabu, novēroja statistiski nozīmīgi lielāku aktīva nr-axSpA pazīmju un simptomu samazināšanos, salīdzinot ar pacientiem, kuru ārstēšana pētījuma dubultmaskētajā periodā tika pārtraukta (14. tabula).

14. tabula. Efektivitātes atbildes reakcija placebo kontrolētajā periodā pētījumā nr-axSpA II

Dubultmaskētais periods **Atbildes reakcija 68. nedēļā**	**Placebo** **N=153**	**Adalimumabs** **N=152**
ASAS[a,b] 20	47,1 %	70,4 %***
ASAS[a,b] 40	45,8 %	65,8 %***
ASAS[a] daļēja remisija	26,8 %	42,1 %**
ASDAS[c] neaktīva slimība	33,3 %	57,2 %***
Daļējs slimības uzliesmojums[d]	64,1 %	40,8 %***

[a] Starptautiskās spondiloartrīta biedrības kritēriju vērtējums.
[b] Sākotnējais stāvoklis ir definēts kā sākotnējais stāvoklis atklātajā pētījumā, kad pacientu slimība bija aktīva.
[c] Ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes skala.
[d] Daļējs slimības uzliesmojums ir definēts kā ASDAS ≥ 1,3, bet < 2,1 divās secīgās vizītēs.
***, ** Statistiski nozīmīga ar p < 0,001 un < 0,01, visos adalimumaba un placebo salīdzinājumos.

Psoriātiskais artrīts

Divos placebo kontrolētajos pētījumos – PsA pētījumā I un II – adalimumaba 40 mg deva katru otro nedēļu tika pētīta pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu psoriātisko artrītu. PsA pētījumā I, kas ilga 24 nedēļas, tika ārstēti 313 pieaugušie pacienti, kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija uz ārstēšanu ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem, un aptuveni 50 % no viņiem lietoja metotreksātu. PsA pētījumā II, kas ilga 12 nedēļas, tika ārstēti 100 pacienti, kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija uz SMPLR terapiju. Pēc abu pētījumu pabeigšanas 383 pacienti tika iesaistīti atklātā pētījuma pagarinājumā, kurā 40 mg adalimumaba lietoja katru otro nedēļu (kon).

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

15. tabula. ACR atbildes reakcija placebo kontrolētajos psoriātiskā artrīta pētījumos (pacientu procentuālais īpatsvars)

	PsA pētījums I		PsA pētījums II	
atbildes reakcija	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 atklātā pētījuma pagarinājumā saglabājās līdz 136 nedēļām.

Psoriātiskā artrīta pētījumā tika vērtētas radiogrāfiskās izmaiņas. Roku, plaukstas locītavu un pēdu radiogrāfiskie attēli tika iegūti sākumā un 24. nedēļā dubultmaskētā perioda laikā, kad pacienti lietoja adalimumabu vai placebo, un 48. nedēļā, kad visi pacienti atklāti saņēma adalimumabu. Tika izmantota modificēta Kopējā *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, samazināja perifēro locītavu bojājumu progresēšanu, kas izteikts kā mTSS (vidējā ± SN) izmaiņas 0,8 ± 2,5 placebo grupā (24. nedēļā), salīdzinot ar 0,0 ± 1,9; ($p < 0,001$) adalimumaba grupā (48. nedēļā).

84 % ar adalimumabu ārstētiem pacientiem, kuriem radiogrāfiski nekonstatēja progresēšanu, no terapijas uzsākšanas līdz 48. nedēļai (n=102), nebija radiogrāfiskas progresēšanas arī 144. terapijas nedēļā. Ar adalimumabu ārstētiem pacientiem konstatēja statistiski ticamu fiziskās funkcijas uzlabošanos no sākotnējā stāvokļa līdz 24. nedēļai, salīdzinot ar placebo, vērtējot pēc HAQ un Saīsinātas 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 (µ 10 % ĶVL iesaiste un Psoriāzes laukuma un smaguma pakāpes indekss (*Psoriasis Area and Severity Index* – PASI) ≥ 2 vai ≥ 10), kuri randomizētos, dubultmaskētos pētījumos bija piemēroti 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 perēkļainu psoriāzi un vienlaicīgu plaukstu un/vai pēdu psoriāzi, kuri randomizētos, dubultmaskētos pētījumos bija piemēroti sistēmiskai terapijai (Psoriāzes pētījums III).

Psoriāzes pētījumā I (REVEAL) tika vērtēti 1 212 pacienti trijos ārstēšanas periodos. A periodā pacienti saņēma placebo vai 80 mg adalimumaba sākotnējā devā, pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas. Pēc 16 ārstēšanas nedēļām pacienti, kuri sasniedza vismaz PASI 75 atbildes reakcijas (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 µPASI 75 atbildes reakcijas 33. nedēļā un kuri sākotnēji bija randomizēti aktīvajai terapijai A periodā, tika atkārtoti randomizēti C periodā 40 mg adalimumaba saņemšanai katru otro nedēļu vai placebo vēl papildus 19 nedēļas. Visās ārstēšanas grupās vidējais sākotnējais PASI punktu skaits bija 18,9 un sākotnējais Ārsta vispārējā novērtējuma (ĀVN) punktu skaits bija no "vidēji smaga" (53 % iekļauto pacientu) 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 pa 40 mg (sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas ievadīšanas) 16 nedēļas. Dati, kas salīdzinātu adalimumabu un MTX pēc 16. terapijas nedēļas, nav pieejami. Pacientiem, kuri saņēma MTX un sasniedza ≥ 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 bija 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 papildus vismaz 108 nedēļas.

Psoriāzes pētījumos I un II primārais mērķa kritērijs bija pacientu procentuālais īpatsvars, kuri sasniedza PASI 75 atbildes reakciju no sākotnējā stāvokļa līdz 16. nedēļai (skatīt 16. un 17. tabulu).

16. tabula. Ps pētījuma I (REVEAL) efektivitātes rezultāti 16. nedēļā

	placebo N=398 n (%)	adalimumabs 40 mg kon N=814 n (%)
≥ 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 koriģētais skaits

[b] p < 0,001, adalimumabs, salīdzinot ar placebo

17. tabula. Ps pētījuma II (CHAMPION) efektivitātes rezultāti 16. nedēļā

	placebo N=53 n (%)	MTX N=110 n (%)	adalimumabs 40 mg kon N=108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) [a, b]
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) [c, d]
ĀVN: 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 %, kas turpināja lietot adalimumabu, p < 0,001, bija "pietiekamas atbildes reakcijas zudums" (PASI punktu skaits pēc 33. nedēļas un vēlāk vai pirms 52. nedēļas, kura rezultātā bija < PASI 50 atbildes reakcija salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli ar minimālu PASI punktu skaita palielināšanos par 6 punktiem salīdzinājumā ar 33. nedēļu). No pacientiem, kuriem nebija pietiekamas atbildes reakcijas pēc atkārtotās randomizācijas placebo saņemšanai un kuri tad tika iekļauti atklātajā pētījuma pagarinājumā, 38 % (25/66) un 55 % (36/66) atguva PASI 75 atbildes reakciju pēc attiecīgi 12 un 24 atkārtotas ārstēšanas nedēļām.

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

Atklātos pētījuma pagarinājumos, pārtraucot lietošanu, un atkārtotas ārstēšanas izvērtēšanā kopumā piedalījās 347 pacienti ar stabilu atbildes reakciju. Atcelšanas perioda laikā psoriāzes simptomi atkārtojās, ar laika līdz recidīvam (pasliktināšanās līdz "vidējai" vai sliktākai ĀVN) mediānu apmēram 5 mēneši. Atcelšanas perioda laikā nevienam no šiem pacientiem nebija rikošeta efekta. Pēc 16 nedēļu atkārtotas terapijas kopumā 76,5 % (218/285) pacientu, kuri reģistrējās atkārtotas terapijas periodam, bija "skaidra" vai "minimāla" ĀVN atbildes reakcija neatkarīgi no tā, vai viņiem bija vai nebija recidīvs pārtraucot lietošanu (attiecīgi, pacienti, kuriem bija recidīvs vai nebija recidīvs pārtraucot lietošanu 69,1 % [123/178] un 88,8 % [95/107]). Līdzīgs drošuma profils kā atcelšanas periodā tika novērots atkārtotas terapijas laikā. Nozīmīga uzlabošanās 16. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli un placebo (pētījums I un II) un MTX (pētījums II), tika pierādīta DDKI (Dermatoloģiskais dzīves

kvalitātes indekss). Pētījumā I bija arī nozīmīga fiziskā un mentālā kopīgā SF-36 punktu skaita uzlabošanās salīdzinājumā ar placebo.

Atklātā pētījuma pagarinājumā pacientiem, kuriem PASI atbildes reakcijas zem 50 % dēļ deva tika palielināta no 40 mg katru otro nedēļu līdz 40 mg katru nedēļu, 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 perēkļaino psoriāzi un plaukstu un/vai pēdu psoriāzi adalimumaba efektivitāte un drošums tika salīdzināti ar placebo. Pacienti sākumā saņēma adalimumaba devu 80 mg un pēc tam 40 mg katru otro nedēļu (vienu nedēļu pēc sākotnējās devas) vai placebo 16 nedēļas. 16. nedēļā statistiski būtiski lielāka pacientu daļa, kas saņēma adalimumabu, sasniedza ĀVN atbildes reakciju "tīra" vai "gandrīz tīra" uz rokām un/vai pēdām salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo (30,6 %, salīdzinot ar 4,3 %, attiecīgi [P=0,014]).

Psoriāzes pētījumā IV tika salīdzināta adalimumaba efektivitāte un drošums ar placebo 217 pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu nagu psoriāzi. Pacienti saņēma sākotnējo devu 80 mg adalimumaba un pēc tam 40 mg katru otro nedēļu (sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās 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 18. tabulu). Adalimumaba lietošana uzlaboja stāvokli pacientiem ar nagu psoriāzi un dažādas pakāpes ādas bojājumiem (ĶVL ≥ 10 % (60 % pacientu) un ĶVL < 10 % un ≥ 5 % (40 % pacientu)).

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

mērķa kritērijs	16. nedēļa ar placebo kontrolgrupu		26. nedēļa ar placebo kontrolgrupu		52. nedēļa atklāts
	placebo N=108	adalimumabs 40 mg katru 2. ned. N=109	placebo N=108	adalimumabs 40 mg katru 2. ned. N=109	adalimumabs 40 mg katru 2. ned. N=80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F tīrais/minimālais un ≥ 2. pakāpes uzlabošanās (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
kopējā roku nagu NAPSI procentuālās izmaiņas (%)	-7,8	-44,2 [a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2

[a] p < 0,001, adalimumabs, salīdzinot ar placebo

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

Hidradenitis suppurativa

Adalimumaba drošumu un efektivitāti novērtēja randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētajos pētījumos un atklātā pētījuma pagarinājumā pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu un smagu *hidradenitis suppurativa* (HS), kuriem ir bijusi nepanesamība, kontraindicēts vai nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz vismaz 3 mēnešu sistēmisku antibiotiku ārstēšanas kursu. HS-I un HS-II bija pacienti, kuriem 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 sākotnējā devā 160 mg 0. nedēļā, 80 mg 2. nedēļā un 40 mg katru nākamo 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 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 iedalīti, lai saņemtu adalimumabu 40 mg katru nedēļu.

Pētījumā HS-II (PIONEER II) tika vērtēti 326 pacienti divos ārstēšanas periodos. A periodā pacienti saņēma placebo vai adalimumabu sākotnējā devā 160 mg 0. nedēļā, 80 mg 2. nedēļā un 40 mg katru nākamo nedēļu, sākot ar 4. nedēļu līdz 11. nedēļai. Pētījuma laikā 19,3 % pacientu 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, bija iedalīti, lai saņemtu placebo B periodā.

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

Klīniskā atbildes reakcija

Iekaisuma bojājumu samazināšanās un abscesa pasliktināšanās novēršanu un fistulu drenāžu novērtēja, izmantojot *Hidradenitis Suppurativa* klīnisko atbildes reakciju (*HiSCR*; abscesa un iekaisumu mezglu skaita samazināšanās vismaz par 50 % bez abscesa skaita un fistulu drenāžas palielināšanās, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli). Ar HS saistītu ādas sāpju samazināšanās tika novērtēta, izmantojot Skaitliskā novērtējuma skalu, pacientiem, kuriem iesaistoties pētījumā sākotnējais stāvokļa novērtējums bija 3 punkti vai vairāk no 11 punktu skalas.

Nozīmīgi lielāks procentuālais pacientu īpatsvars, kuri tika ārstēti ar adalimumabu, sasniedza *HiSCR* 12. nedēļā, salīdzinot ar placebo. HS-II pētījumā nozīmīgi lielākam procentuālajam pacientu īpatsvaram bija klīniski nozīmīga ar HS saistītu ādas sāpju samazināšanās (skatīt 19. tabulā). Pirmo 12 ārstēšanas nedēļu laikā pacientiem, kuri tika ārstēti ar adalimumabu, nozīmīgi samazinājās slimību uzliesmojuma risks.

19. 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**
Hidradenitis Suppurativa klīniskā atbildes reakcija (*HiSCR*)[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] no visiem randomizētiem pacientiem.
[b] no pacientiem ar HS saistītu ādas sāpju sākotnējā stāvokļa novērtējumu ≥ 3, izmantojot Skaitliskā novērtējuma skalu 0–10; 0 = nav ādas sāpju, 10 = visstiprākās ādas sāpes, kādas var iedomāties.

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

Salīdzinot ar placebo grupu, 12 nedēļas pēc sākotnējā stāvokļa novērtēšanas tika novērota lielāka ar ādas veselības stāvokli saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanās (vērtēta pēc Dermatoloģiskās dzīves kvalitātes indeksa (*Dermatology Life Quality Index (DLQI)*; pētījumos HS-I un HS-II)) un lielāka pacientu vispārējā apmierinātība ar medikamentozo ārstēšanu (vērtēta, izmantojot Apmierinātības ar ārstēšanu anketu (*Treatment Satisfaction Questionnaire* (*TSQM)*; pētījumos HS-I un HS-II)), un fizisko veselību (vērtēta, izmantojot SF 36 fizikālās komponentes punktu skaita rādītājus (pētījums HS-I)).

Pēc 12 nedēļām pacientiem ar vismaz daļēju atbildes reakciju uz adalimumabu 40 mg katru nedēļu, *HiSCR* rādītājs pēc 36 nedēļām bija augstāks 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 20. tabulā).

20. tabula. Pacientu[a] īpatsvars, kas sasniedza *HiSCR*[b] pēc 24 un 36 nedēļām un pēc ārstēšanas izmaiņām 12. nedēļā no adalimumaba katru nedēļu

	placebo (pārtraukta ārstēšana) N=73	**adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu N=70**	**adalimumabs 40 mg katru nedēļu N=70**
24. nedēļa	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
36. nedēļa	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

[a] Pacienti ar vismaz daļēju atbildes reakciju uz ārstēšanu ar adalimumabu 40 mg katru nedēļu pēc 12 ārstēšanas nedēļām.

[b] Pacienti, kuri atbilda protokolā norādītajiem atbildes reakcijas zuduma kritērijiem vai bez uzlabošanās, tika izslēgti no pētījumiem un tika uzskaitīti kā pacienti bez atbildes reakcijas.

Pacientiem ar vismaz daļēju atbildes reakciju pēc 12 nedēļām, kuri saņēma adalimumabu 40 mg katru nedēļu, *HiSCR* rādītājs pēc 48 nedēļām bija 68,3 %, 96. nedēļā tas bija 65,1 %. Ilgstošas (96 nedēļas ilgas) adalimumaba 40 mg reizi nedēļā terapijas laikā jaunas ar drošumu saistītas problēmas nav atklātas.

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

Krona slimība

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

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 randomizēti vienā no četrām terapijas grupām: placebo 0. un 2. nedēļā, 160 mg adalimumaba 0. nedēļā un 80 mg 2. nedēļā, 80 mg 0. nedēļā un 40 mg 2. nedēļā, 40 mg 0. nedēļā un 20 mg 2. nedēļā. CD pētījumā II 325 pacienti, kuriem bija zudusi atbildes reakcija vai kuriem bija infliksimaba nepanesamība, tika randomizēti, 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 randomizēti, 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 rādītāji parādīti 21. tabulā.

21. 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 rādītāji, 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 analīzē. No tiem, kuriem 4. nedēļā bija klīniska atbildes reakcija, 48 % iepriekš bija saņēmuši citu TNF-antagonistu. Remisijas saglabāšanās un atbildes reakcijas rādītāji parādīti 22. tabulā. Klīniskās remisijas rezultāti saglabājās relatīvi nemainīgi neatkarīgi no iepriekšējās ārstēšanas ar TNF-antagonistu. Ar adalimumabu ārstētiem salīdzinājumā ar placebo 56. nedēļā statistiski ticami samazinājās ar slimību saistīta hospitalizācija un ķirurģiskā iejaukšanās.

22. 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 bezsteroīdu remisiju > = 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 bezsteroīdu remisiju > = 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 sākotnēji saņēma kortikosteroīdus.

No pacientiem, kuriem 4. nedēļā nebija atbildes reakcijas, 43 % adalimumaba balstterapiju saņēmušo pacientu bija atbildes reakcija līdz 12. nedēļai, salīdzinot ar 30 % pacientu, kuri saņēma placebo balstterapiju. Šie rezultāti liecina, ka dažiem pacientiem, kuriem līdz 4. nedēļai nav atbildes reakcijas, var būt lietderīga 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 pētījumiem II un III tika novēroti vismaz 3 gadus atklātā adalimumaba terapijas pētījumā. Attiecīgi 88 un 189 pacienti turpināja būt klīniskā remisijā. Klīniskā atbildes reakcija (CR-100) tika saglabāta attiecīgi 102 un 233 pacientiem.

Dzīves kvalitāte

CD pētījumā I un CD pētījumā II 4. nedēļā pacientiem, kuri tika randomizēti, 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.

Čūlainais kolīts

Adalimumaba vairāku devu lietošanas drošums un efektivitāte tika novērtēta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (Meijo indekss no 6 līdz 12; endoskopijas apakšrezultāts no 2 līdz 3), kurā piedalījās pieaugušie pacienti ar vidēji smagu un smagu čūlaino kolītu.

UC-I pētījumā 390 TNF antagonistus iepriekš nelietojuši pacienti tika randomizēti, 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 pa 40 mg katru otro nedēļu. Klīniskā remisija (definētā kā Meijo indekss ≤ 2, apakšrezultāts > 1) tika vērtēta 8. nedēļā.

UC-II pētījumā 248 pacienti saņēma 160 mg adalimumaba 0. nedēļā, 80 mg 2. nedēļā un pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, un 246 pacienti saņēma placebo. Remisijas indukcijas klīniskie rezultāti tika vērtēti 8. nedēļā, un remisijas saglabāšanās tika vērtēta 52. nedēļā.

Pacienti, kuri inducēti ar 160/80 mg adalimumaba, klīnisku remisiju sasniedza 8. nedēļā, salīdzinot ar placebo, statistiski nozīmīgi lielākos procentos UC-I pētījumā (18 %, salīdzinot ar 9 %, attiecīgi p=0,031) un UC-II pētījumā (17 %, salīdzinot ar 9 % attiecīgi p=0, 019). UC-II pētījumā starp tiem, kuri ārstēti ar adalimumabu, 8. nedēļā bija remisijā, 52. nedēļā remisijā bija 21/41 (51 %).

Rezultāti no vispārējās UC-II pētījuma populācijas parādīti 23. tabulā.

23. tabula. Klīniskā atbilde, 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 %**

	placebo	adalimumabs 40 mg katru otro nedēļu
ilgstoša klīniska remisija	4 %	8 %*
ilgstoša gļotādas atveseļošanās	11 %	19 %*

klīniskā remisija ir Meijo indekss ≤ 2 bez apakšrezultāta > 1;
klīniskā atbildes reakcija ir sākotnējā Meijo indeksa samazināšanās par ≥ 3 punktiem un ≥ 30 %, rektālās asiņošanas apakšrezultāta [RBS] samazināšanās ≥ 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 kortikosteroīdus sākotnēji.

No tiem pacientiem, kuriem bija atbildes reakcija 8. nedēļā, 47 % bija atbildes reakcija, 29 % bija remisija, 41 % bija gļotādas atveseļošanās un 52. nedēļā 20 % bija remisijā bez steroīdiem ≥ 90 dienas.

Aptuveni 40 % no UC-II pētījuma pacientiem pirms tam bija neveiksmīga anti-TNF terapija ar infliksimabu. Adalimumaba iedarbība šiem pacientiem bija samazināta, salīdzinot ar anti-TNF iepriekš nelietojušiem pacientiem. Starp šiem pacientiem, kuriem bija neveiksmīga iepriekšējā anti-TNF terapija, 52. nedēļā remisiju sasniedza 3 % no placebo un 10 % ar adalimumabu ārstētie.

Pacienti no pētījumiem UC-I un UC-II bija iespēja iesaistīties atklātā ilgtermiņa pētījuma pagarinājumā (UC-III). Ņemot vērā daļēju Meijo indeksu, pēc 3 gadu adalimumaba terapijas 75 % (301/402) joprojām bija klīniska remisija.

Hospitalizāciju skaits

Pētījumos 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. Ar visu cēloņu izraisītu hospitalizāciju skaits adalimumaba terapijas grupā bija 0,18 uz vienu pacientgadu salīdzinājumā ar 0,26 pacientgadiem placebo grupā, un attiecīgi ar čūlaino kolītu saistīto hospitalizāciju skaits bija 0,12 pacientgadi, salīdzinot ar 0,22 pacientgadiem.

Dzīves kvalitāte

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

Uveīts

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

Pētījumā UV I vērtēja 217 pacientus ar aktīvu uveītu, neraugoties uz terapiju ar kortikosteroīdiem (perorāls prednizons devā 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 devā 10–35 mg/dienā) ar sekojošu obligātu pakāpenisku devas samazināšanu un pilnīgu kortikosteroīdu lietošanas pārtraukšanu 19. nedēļā.

Primārais mērķa kritērijs abos pētījumos bija “laiks līdz terapijas neveiksmei”. Terapijas neveiksme definēta kā multifaktoriāls iznākums, pamatojoties uz iekaisīgiem horioretināliem un/vai tīklenes

asinsvadu bojājumiem, priekšējā kambara (PK) šūnu pakāpes, stiklveida ķermeņa apduļķošanās (SĶA) pakāpes un vislabāk koriģētā redzes asuma (VKRA).

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

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 24. tabulu). Abos pētījumos konstatēja agrīnu un stabilu adalimumaba ietekmi attiecībā uz terapijas neveiksmi, salīdzinot ar placebo (skatīt 2. attēlu).

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

analīze **terapija**	**N**	**neveiksme** **N (%)**	**mediānas laiks līdz neveiksmei (mēneši)**	**RA[a]**	**TI 95 % RAa**	***p* vērtība[b]**
laiks līdz terapijas neveiksmei 6. nedēļā vai pēc tam pētījumā UV I						
primārā analīze (ITT)						
placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
adalimumabs	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
laiks līdz terapijas neveiksmei 2. nedēļā vai pēc tam pētījumā UV II						
primārā analīze (ITT)						
placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
adalimumabs	115	45 (39,1)	NN[c]	0,57	0,39; 0,84	0,004

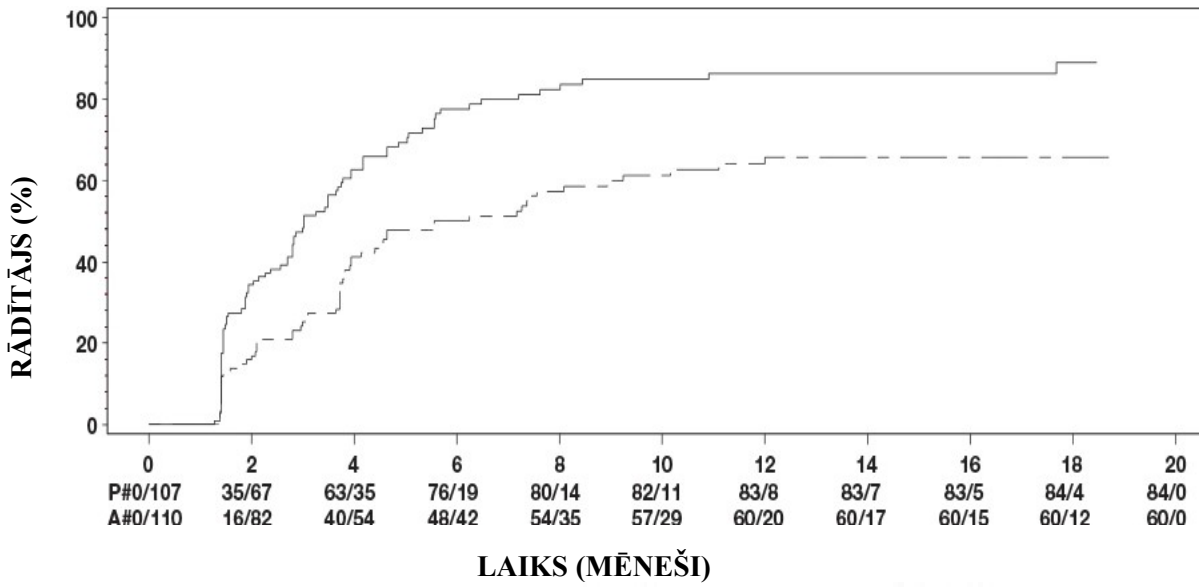
Piezīme: laiks līdz terapijas neveiksmei 6. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV I), vai 2. nedēļā vai pēc tam (pētījums UV II) tika uzskaitīts kā notikums. Izslēgšana no pētījuma citu iemeslu dēļ nekā terapijas neveiksme tika cenzēta izslēgšanas laikā.

[a] adalimumaba un placebo RA no proporcionālas riska regresijas, kur ārstēšana ir faktors.

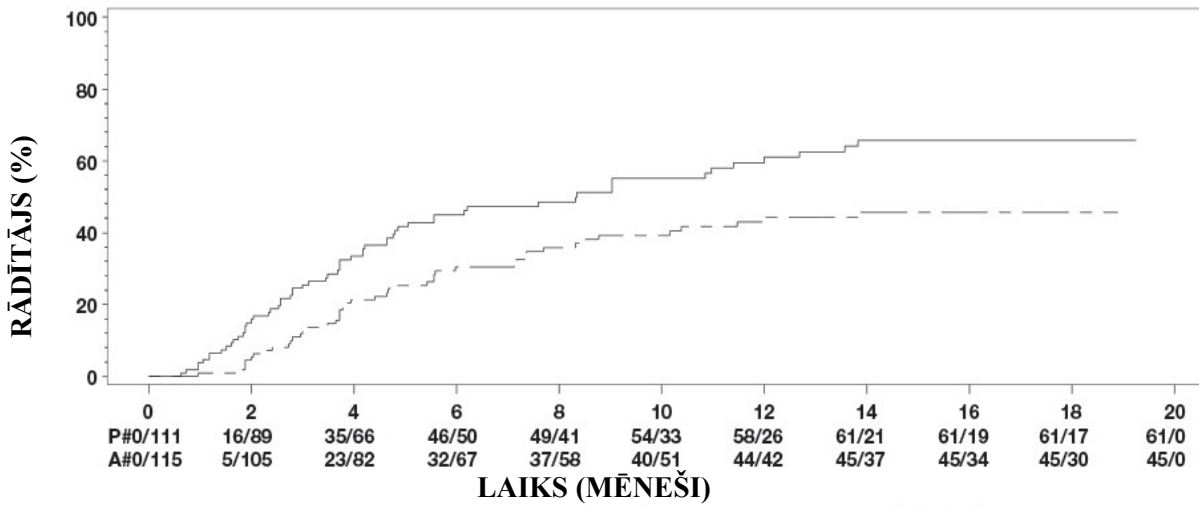
[b] divpusēja *p* vērtība no *log rank* testa.

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

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



Pētījums UV I Terapija Placebo Adalimumabs



Pētījums UV II Terapija Placebo Adalimumabs

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

Dzīves kvalitāte

Abos pētījumos pacientu ziņotie iznākumi attiecībā uz ar redzi saistītām funkcijām tika mērīti, izmantojot NEI VFQ-25. Vairumā apakšgrupu adalimumabam bija skaitliski labāki rezultāti, taču statistiski 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, perifēriskās redzes un redzes tuvumā apakšgrupās pētījumā UV II.

Imūngenitāte

Adalimumaba terapijas kursa laikā var rasties antivielas pret adalimumabu.
Antivielu veidošanās pret adalimumabu ir saistīta ar palielinātu adalimumaba klīrensu un samazinātu efektivitāti. Acīmredzamas sakarības starp antivielu pret adalimumabu klātbūtni un blakusparādību rašanos nav.

Pediatriskā populācija

Juvenīls idiopātisks artrīts (JIA)

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts (pJIA)

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

pJIA I

Adalimumaba lietošanas drošums un efektivitāte tika vērtēta daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, paralēlu grupu pētījumā 171 bērnam (4–17 gadu vecumā) ar poliartikulāru JIA. Atklātajā ievadfāzē (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 nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NPL) un/vai prednizona devas (≤ 0,2 mg/kg/dienā vai maksimāli 10 mg/dienā). OL LI fāzē visi pacienti saņēma 24 mg/m^2 vai maksimāli 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu 16 nedēļas. Pacientu sadalījums pēc vecuma un minimālās, vidējās un maksimālās devas, kas saņemta OL LI fāzē, parādītas 25. tabulā.

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

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

Pacientiem, kuriem 16. nedēļā konstatēja Pediatrisko ACR 30 atbildes reakciju, bija piemēroti nejaušinātai iedalīšanai dubultmaskētajā (DB – *double blind*) fāzē un saņēma vai nu adalimumabu 24 mg/m^2 līdz pat 40 mg, vai placebo katru otro nedēļu vēl 32 nedēļas vai līdz slimības uzliesmojumam. Slimības uzliesmojuma kritēriji tika definēti kā pasliktināšanās par ≥ 30 %, salīdzinot ar sākumstāvokli ≥ 3 no 6 Pediatriskā 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.

26. tabula. Ped ACR 30 atbildes reakcijas JIA pētījumā

Grupa	MTX		Bez MTX	
Fāze				
OL-LI 16 nedēļas				
Ped ACR 30 atbildes reakcija (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Efektivitātes iznākumi				
Dubultmaskēta, 32 nedēļas	adalimumabs/ MTX (N=38)	placebo/MTX (N=37)	adalimumabs (N=30)	placebo (N=28)
Slimības uzliesmojumi pēc 32 nedēļām[a] (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37)[b]	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28)[c]
Laika mediāna līdz slimības uzliesmojumam	> 32 nedēļas	20 nedēļas	> 32 nedēļas	14 nedēļas

[a] Pediatriskās (Ped) ACR 30/50/70 atbildes reakcijas 48. nedēļā ievērojami pārsniedz atbildes reakcijas ar placebo ārstētiem pacientiem.
[b] p=0,015.
[c] p=0,031.

No tiem, kuriem bija atbildes reakcija 16. nedēļā (n=144), Pediatriskā 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 no 4 līdz 12 gadiem, bet 8 – sākotnējā vecuma grupā no 13 līdz 17 gadiem.

Vispārējās atbildes reakcijas bija kopumā labākas, un mazākam pacientu skaitam izveidojās antivielas, ārstējot ar adalimumaba un MTX kombināciju, salīdzinot tikai adalimumaba monoterapiju. Ņemot vērā šos rezultātus, Hefiya 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, bet ar ķermeņa masu < 15 kg), kuriem bija vidēji smags vai smags aktīvs poliartikulārs JIA. Pacienti saņēma 24 mg/m^2 ķermeņa virsmas laukuma (ĶVL) līdz maksimāli 20 mg adalimumaba katru otro nedēļu, kā vienu devu subkutānas injekcijas veidā vismaz 24 nedēļas. Pētījuma laikā vairums pacientu vienlaikus lietoja MTX, mazāk lietojot kortikosteroīdus vai NPL.

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

Ar entezītu saistīts artrīts

Adalimumaba lietošanas drošumu un efektivitāti vērtēja daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā pētījumā 46 pediatriskiem pacientiem (6–17 gadus veciem) ar vidēji smagu ar entezītu saistītu artrītu. Pacienti tika nejaušināti iedalīti, lai saņemu vai nu adalimumabu 24 mg/m^2 ķermeņa virsmas laukuma (ĶVL) 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/m^2 ĶVL maksimāli līdz 40 mg katru otro nedēļu subkutāni vēl 192 nedēļas. Primārais mērķa kritērijs bija procentuālā aktīvā artrīta skarto locītavu skaita (pietūkums ne deformācijas dēļ vai locītavas ar zaudētām kustībām plus sāpes un/vai jutīgums) izmaiņas starp sākumstāvokli un 12. nedēļu, ko sasniedza ar vidējo procentuālo samazinājumu -62,6 % (mediānā procentuālā pārmaiņa -88,9 %) pacientiem adalimumaba grupā, salīdzinot ar -11,6 % (mediānā procentuālā pārmaiņa -50,0 %) pacientiem placebo grupā. 26 no 31 (84 %) pacienta adalimumaba grupā, kas turpināja pētījumu, aktīvā artrīta skarto locītavu skaita samazinājums saglabājas OL periodā līdz pētījuma 156. nedēļai. Lai gan statistiski nenozīmīgi, vairumam pacientu konstatēja sekundāro mērķa kritēriju, kā piemēram, entezīta vietu skaita, jutīgu locītavu skaita (TJC), pietūkušu locītavu skaita (SJC), pediatriskās ACR 50 atbildes reakcijas un pediatriskās ACR 70 atbildes reakcijas klīnisku, uzlabošanos.

Perēkļainā psoriāze bērniem

Adalimumaba efektivitāte tika vērtēta randomizētā, dubultmaskētā, kontrolētā pētījumā 114 pediatriskajiem pacientiem no 4 gadu vecuma ar smagu hronisku perēkļainu psoriāzi (kā noteikts Ārsta vispārējā novērtējuma (ĀVN), ≥ 4 vai > 20 % ĶVL iesaiste vai > 10 % ĶVL iesaiste ar ļoti lieliem bojājumiem vai Psoriāzes laukuma un smaguma pakāpes indekss (*Psoriasis Area and Severity Index* - PASI) ≥ 20 vai ≥ 10 ar attiecīgu klīnisku sejas, ģenitālo vai plaukstu/pēdu iesaisti), kas netika atbilstoši kontrolēti ar sistēmisko terapiju un helioterapiju vai fototerapiju.

Pacienti saņēma adalimumabu 0,8 mg/kg katru otro nedēļu (līdz 40 mg), 0,4 mg/kg katru otro nedēļu (līdz 20 mg) vai metotreksātu 0,1–0,4 mg/kg katru nedēļu (līdz 25 mg). 16. nedēļā vairāk pacientiem, kas bija nejaušināti iedalīti adalimumaba 0,8 mg/kg lietošanai, bija pozitīva efektivitātes atbildes

reakcija (piemēram, PASI 75), salīdzinot ar tiem, kas tika nejaušināti iedalīti 0,4 mg/kg lietošanai reizi divas nedēļās vai MTX lietošanai.

27. tabula. Perēkļainās psoriāzes bērniem efektivitātes rezultāti 16. nedēļā

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

[a] MTX = metotreksāts
[b] P=0,027, adalimumabs 0,8 mg/kg, salīdzinot ar MTX
[c] P=0,083, adalimumabs 0,8 mg/kg, salīdzinot ar MTX

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

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

Hidradenitis suppurativa pusaudžiem

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

Krona slimība bērniem

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

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

Ceturtajā nedēļā pētāmās personas tika randomizētas attiecībā 1:1 atkarībā no ķermeņa masas saņemt vai nu mazas devas, vai standarta devas balstterapijas shēmu, kā parādīts 28. tabulā.

28. tabula. Balstterapijas shēma

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

Efektivitātes rezultāti

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

Klīniskas remisijas un klīniskas atbildes reakcijas (definētas kā PKSAI punktu skaita samazinājums par vismaz 15 punktiem, salīdzinot ar sākotnējo sākumstāvokli) biežums parādīts 29. tabulā. Kortikosteroīdu vai imūnmodulatoru lietošanas pārtraukšanas biežums parādīts 30. tabulā.

29. tabula. Pediatriskais KS pētījums
PKSAI klīniskā remisija un atbildes reakcija

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

* salīdzināta p vērtība standarta devai pret mazu devu

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

	Standarta deva 40/20 mg reizi 2 ned.	**Maza deva 20/10 mg reizi 2 ned.**	**P 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 lietošana[2]	**N=60**	**N=57**	
52. nedēļa	30,0 %	29,8 %	0,983
Fistulas remisija[3]	**N=15**	**N=21**	
26. nedēļa	46,7 %	38,1 %	0,608
52. nedēļa	40,0 %	23,8 %	0,303

[1] salīdzināta p vērtība standarta devai pret mazu devu.
[2] ārstēšanu ar imūnsupresantu varēja pārtraukt 26. nedēļā vai vēlāk pēc pētnieka ieskatiem, ja pētāmā persona bija sasniegusi klīniskās atbildes reakcijas kritēriju.
[3] definēta kā visu fistulu slēgšanās, kas bija sulojušas sākumā, vismaz divās secīgās vizītēs vēlāk.

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

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

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

92 % pacientu jeb 46 no 50 pacientiem, vērtējot pēc Bērnu Krona slimības aktivitātes indeksa (BKSAI), turpinājās klīniska atbildes reakcija.

Čūlainais kolīts bērniem

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

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

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

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

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

Efektivitātes rezultāti

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

8. nedēļas klīniskās remisijas rādītāji pēc DMI pacientiem katrā no adalimumaba dubultmaskētās indukcijas grupām ir parādīti 31. tabulā.

31. tabula. Klīniskā remisija pēc DMI 8. nedēļā

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

[a] Adalimumabs 2,4 mg/kg (maksimālā deva 160 mg) 0. nedēļā, placebo 1. nedēļā un 1,2 mg/kg (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā.
[b] Adalimumabs 2,4 mg/kg (maksimālā deva 160 mg) 0. un 1. nedēļā un 1,2 mg/kg (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā.
[c] Neietverot nemaskētu adalimumabu 2,4 mg/kg (maksimālā deva 160 mg) indukcijas devu 0. un 1. nedēļā un 1,2 mg/kg devu (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā.

1. piezīme. Abas indukcijas grupas saņēma 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) 4. un 6. nedēļā.
2. piezīme. Pacienti, kam 8. nedēļā nebija rādītāju, tika uzskatīti par mērķa kritēriju nesasniegušiem.

Pacientiem, kuri saņēma dubultmaskētu adalimumabu 40 mg kā maksimālo balstdevu katru otro nedēļu (0,6 mg/kg) un 40 mg kā maksimālo balstdevu katru nedēļu (0,6 mg/kg) (32. tabula), 52. nedēļā tika vērtēta: klīniskā remisija pēc PMI – pacientiem ar atbildes reakciju 8. nedēļā, klīniskā atbilde pēc PMI (definēta kā Meijo indeksa samazinājums par ≥ 3 punktiem un ≥ 30 % salīdzinājumā ar sākumstāvokli) – pacientiem ar atbildes reakciju 8. nedēļā, gļotādas sadzīšana (definēta kā Meijo endoskopijas apakšrezultāts ≤ 1) – pacientiem ar atbildes reakciju 8. nedēļā, klīniskā remisija pēc PMI – pacientiem ar remisiju 8. nedēļā, kā arī pacientiem ar atbildes reakciju 8. nedēļā tika vērtēts to pacientu procentuālais īpatsvars ar remisiju pēc PMI, nelietojot kortikosteroīdus.

32. tabula. Efektivitātes rezultāti 52. nedēļā

	Adalimumabs[a] **Maksimāli 40 mg katru otro nedēļu** N=31	**Adalimumabs[b]** **Maksimāli 40 mg katru nedēļu** N=31
Klīniskā remisija pacientiem ar atbildes reakciju pēc DMI 8. nedēļā	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klīniskā atbildes reakcija pacientiem ar atbildes reakciju pēc DMI 8. nedēļā	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Gļotādas sadzīšana pacientiem ar atbildes reakciju pēc DMI 8. nedēļā	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)

	Adalimumabs[a] Maksimāli 40 mg katru otro nedēļu N=31	**Adalimumabs[b] Maksimāli 40 mg katru nedēļu** N=31
Klīniskā remisija pacientiem ar remisiju pēc DMI 8. nedēļā	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Remisija, nelietojot kortikosteroīdus, pacientiem ar atbildes reakciju pēc DMI 8. nedēļā[c]	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
[a] Adalimumabs 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) katru otro nedēļu [b] Adalimumabs 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) katru nedēļu [c] Pacientiem, kuri pētījuma sākumā vienlaikus lietoja kortikosteroīdus Piezīme. Pacienti, kuriem 52. nedēļā nebija rādītāju vai kurus randomizēja, lai viņi saņemtu atkārtotu indukcijas devu vai balstterapiju, tika uzskatīti par 52. nedēļas mērķa kritērijus nesasniegušiem.		

Papildu izpētes efektivitātes mērķa kritēriji ietvēra klīnisko atbildes reakciju pēc čūlainā kolīta aktivitātes indeksa bērniem (ČKAIB) (definēta kā ČKAIB samazinājums par ≥ 20 punktiem salīdzinājumā ar sākumstāvokli) un klīnisko remisiju pēc ČKAIB (definēta kā ČKAIB < 10) 8. un 52. nedēļā (33. tabula).

33. tabula. Izpētes mērķa kritēriju rezultāti pēc ČKAIB

	8. nedēļa	
	Adalimumabs[a] Maksimāli 160 mg 0. nedēļā/placebo 1. nedēļā N=30	**Adalimumabs[b, c] Maksimāli 160 mg 0. nedēļā un 1. nedēļā** N=47
Klīniskā remisija pēc ČKAIB	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Klīniskā atbildes reakcija pēc ČKAIB	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)

	52. nedēļa	
	Adalimumabs[d] Maksimāli 40 mg kon N=31	**Adalimumabs[e] Maksimāli 40 mg kn** N=31
Klīniskā remisija pēc ČKAIB pacientiem ar atbildes reakciju pēc DMI 8. nedēļā	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Klīniskā atbildes reakcija pēc ČKAIB pacientiem ar atbildes reakciju pēc DMI 8. nedēļā	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)

[a] Adalimumabs 2,4 mg/kg (maksimālā deva 160 mg) 0. nedēļā, placebo 1. nedēļā un 1,2 mg/kg (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā.
[b] Adalimumabs 2,4 mg/kg (maksimālā deva 160 mg) 0. un 1. nedēļā un 1,2 mg/kg (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā.
[c] Neietverot nemaskētu adalimumabu 2,4 mg/kg (maksimālā deva 160 mg) indukcijas devu 0. un 1. nedēļā un 1,2 mg/kg devu (maksimālā deva 80 mg) 2. nedēļā.
[d] Adalimumabs 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) katru otro nedēļu
[e] Adalimumabs 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) katru nedēļu

1. piezīme. Abas indukcijas grupas saņēma 0,6 mg/kg (maksimālā deva 40 mg) 4. un 6. nedēļā.
2. piezīme. Pacienti, kam 8. nedēļā nebija rādītāju, tika uzskatīti par mērķa kritērijus nesasniegušiem.
3. piezīme. Pacienti, kuriem 52. nedēļā nebija rādītāju vai kurus randomizēja, lai viņi saņemtu atkārtotu indukcijas devu vai balstterapiju, tika uzskatīti par 52. nedēļas mērķa kritērijus nesasniegušiem.

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

Dzīves kvalitāte

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

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

Uveīts bērniem

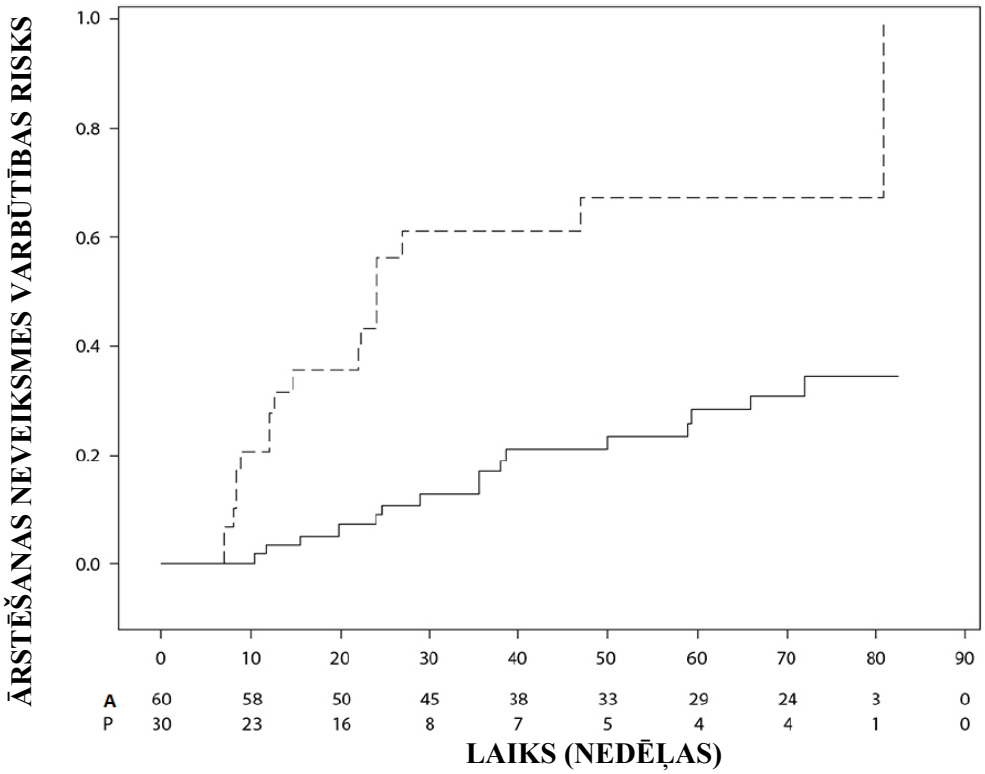
Adalimumaba drošums un efektivitāte ir vērtēta randomizētā, dubultmaskētā, kontrolētā pētījumā ar 90 pediatriskiem pacientiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem, kuriem bija aktīvs, pret vismaz 12 nedēļas ilgu metotreksāta terapiju refraktārs, ar JIA saistīts neinfekciozs priekšējās kameras uveīts. Pacienti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

Primārais 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 līkne, kas raksturo laiku līdz ārstēšanas neveiksmei pētījumā par uveītu bērniem



Zāles — — — — Placebo Adalimumabs

Piebilde. P – placebo (riskam pakļauto pacientu skaits); **A – adalimumaba** (riskam pakļauto pacientu skaits).

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, izplatīšanās tilpums (Vss) bija no 5 līdz 6 litriem un vidējais terminālās fāzes pusperiods bija aptuveni divas nedēļas. Adalimumaba koncentrācija sinoviālā šķidrumā vairākiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu bija 31–96 % no koncentrācijas serumā.

Pēc subkutānas 40 mg adalimumaba ievadīšanas pieaugušiem reimatoīdā artrīta (RA) pacientiem katru otro nedēļu vidējā 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/m^2 (maksimāli 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 vienlaicīgi lietota metotreksāta un 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7 % CV), vienlaicīgi lietojot metotreksātu.

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

Pēc 24 mg/m^2 (maksimāli 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 40 mg) lietošanas subkutāni katru otro nedēļu pediatriskajiem pacientiem ar hronisku perēkļaino psoriāzi, vidējā ± SN zemākā adalimumaba līdzsvara koncentrācija bija aptuveni 7,4 ± 5,85 µg/ml (79 % CV).

Pieaugušiem pacientiem ar *hidradenitis suppurativa,* ar adalimumaba devu 160 mg 0. nedēļā un pēc tam 2. nedēļā 80 mg, minimālā adalimumaba koncentrācija serumā indukcijas periodā tika sasniegta aptuveni 7 līdz 8 µg/ml pēc 2. un 4. nedēļas. Līdzsvara koncentrācija serumā 12. nedēļā līdz 36. nedēļai bija aptuveni 8 līdz 10 µg/ml, saņemot ārstēšanu ar adalimumabu pa 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, kas, kā paredzams, nodrošinās līdzīgu iedarbību kā pieaugušiem HS pacientiem, kas saņem 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 randomizēti 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 (± SN) adalimumaba minimālā koncentrācija serumā bija 15,7 ± 6,6 µg/ml pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 40 kg (160/80 mg) un 10,6 ± 6,1 µg/ml pacientiem ar ķermeņa masu < 40 kg (80/40 mg).

Pacientiem, kas turpināja randomizēto terapiju, vidējā (± SN) adalimumaba minimālā koncentrācija 52. nedēļā bija 9,5 ± 5,6 µg/ml standarta devas grupā un 3,5 ± 2,2 µg/ml mazās devas grupā. Vidējā

minimālā koncentrācija pacientiem, kas turpināja saņemt ārstēšanu ar adalimumabu reizi 2 nedēļās 52 nedēļas, saglabājās. Pacientiem, kuriem deva tika palielināta no ievadīšanas reizi 2 nedēļās līdz iknedēļas shēmai, vidējā (± SN) adalimumaba minimālā koncentrācija 52. nedēļā bija 15,3 ± 11,4 µg/ml (40/20 mg katru nedēļu) un 6,7 ± 3,5 µg/ml (20/10 mg katru nedēļu).

Pacientiem ar čūlaino kolītu, ievadot 160 mg adalimumaba piesātinošo devu 0. nedēļā un pēc tam 2. nedēļā 80 mg adalimumaba, minimālā adalimumaba koncentrācija serumā indukcijas periodā bija aptuveni 12 µg/ml. Pacientiem ar čūlaino kolītu, kuri kā balstdevu saņēma 40 mg adalimumaba katru otro nedēļu, konstatētais vidējais līdzsvara stāvokļa minimālais līmenis bija aptuveni 8 µg/ml.

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

Pieaugušiem pacientiem ar uveītu adalimumaba piesātinošā deva 80 mg 0. nedēļā ar sekojošu adalimumaba devu 40 mg katru otro nedēļu, sākot ar 1. nedēļu, nodrošināja vidējo līdzsvara koncentrāciju aptuveni 8-10 µg/ml.

Adalimumaba iedarbības sekas bērniem, kuriem ir uveīts, tika prognozētas, izmantojot farmakokinētikas modeļpopulācijas un ar starpindikācijām pamatotas farmakokinētikas simulācijas ar citiem pediatriskajiem pacientiem (bērniem, kuriem ir psoriāze, juvenīls idiopātisks artrīts, Krona slimība un ar entezītu saistīts artrīts). Klīniski dati par piesātinošās devas izmantošanu bērniem līdz sešu gadu vecumam nav pieejami. Prognozētā iedarbības intensitāte liecina, ka tad, ja netiek lietots metotreksāts, piesātinošā deva var izraisīt sākotnējās sistēmiskās iedarbības intensitātes pastiprināšanos.

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

<u>Iedarbības intensitātes un atbildes reakcijas sakarība pediatriskajā populācijā</u>

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 (EC50), bija 3 µg/ml (95 % TI: 1–6 µg/ml).

Sakarība starp adalimumaba koncentrāciju un efektivitāti bērniem ar smagu hronisku perēkļaino psoriāzi ir noteikta attiecīgi saistībā ar PASI 75 un 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).

<u>Eliminācija</u>

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

Aknu 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 farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Adipīnskābe
Mannīts (E 421)
Polisorbāts 80 (E 433)
Sālsskābe (*pH* līmeņa pielāgošanai) (E 507)
Nātrija hidroksīds (*pH* līmeņa pielāgošanai) (E 524)
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. Uzglabāt pilnšļirci/pildspalvveida pilnšļirci kartona kārbiņā, lai pasargātu no gaismas.

Atsevišķu Hefiya pilnšļirci/pildspalvveida pilnšļirci var uzglabāt līdz 42 dienām, nepārsniedzot maksimālo 25 °C temperatūru. Pilnšļirce/pildspalvveida pilnšļirce jāsargā no gaismas un jāiznīcina, ja netiek izlietota 42 dienu laikā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Hefiya 20 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

0,2 ml šķīduma vienreizlietojamā šļircē no dzidra I tipa stikla ar gumijas aizbāzni (brombutila gumija) un nerūsošā tērauda 29. izmēra adatu ar ielokiem pirkstiem, ar adatas uzgali no gumijas (termoplastikas elastomērs) un plastmasas virzuli.

2 pilnšļirču iepakojums.

Hefiya 40 mg šķīdums injekcijām vienreizlietojamā pilnšļircē

0,4 ml šķīduma vienreizlietojamā šļircē no dzidra I tipa stikla ar gumijas aizbāzni (brombutila gumija) un nerūsošā tērauda 29. izmēra adatu ar automātisku adatas aizsargmehānismu ar ielokiem pirkstiem, ar adatas uzgali no gumijas (termoplastikas elastomērs) un plastmasas virzuli.

Iepakojumos ir pa 1 pilnšļircei un 2 pilnšļircēm blisterī
Vairāku kastīšu iepakojumā ir 6 pilnšļirces blisterī (3 iepakojumi pa 2)

Hefiya 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

0,4 ml šķīduma vienreizlietojamā pilnšļircē, kas iemontēta trīssšķautņu formas pildspalvveida tvertnē ar caurspīdīgu skatlodziņu un marķējumu. Šļirce pildspalvveida tvertnes iekšpusē ir izgatavota no I tipa stikla, tai ir nerūsošā tērauda 29 izmēra adata, iekšējs adatas uzgalis no gumijas (termoplastikas elastomērs) un gumijas aizbāznis (brombutila gumija).

Iepakojumos ir pa 1 pildspalvveida pilnšļircei, 2 pildspalvveida pilnšļircēm un 4 pildspalvveida pilnšļircēm
Vairāku kastīšu iepakojumā ir 6 pildspalvveida pilnšļirces (3 iepakojumi pa 2)

Hefiya 80 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

0,8 ml šķīduma vienreizlietojamā šļircē no dzidra I tipa stikla ar gumijas aizbāzni (brombutila gumija) un nerūsošā tērauda 29. izmēra adatu ar automātisku adatas aizsargmehānismu ar ielokiem pirkstiem, ar adatas uzgali no gumijas (termoplastikas elastomērs) un plastmasas virzuli.

Iepakojumos ir pa 1 pilnšļircei un 2 pilnšļircēm blisterī

Hefiya 80 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

0,8 ml šķīduma vienreizlietojamā pilnšļircē, kas iemontēta trīssšķautņu formas pildspalvveida tvertnē ar caurspīdīgu skatlodziņu un marķējumu. Šļirce pildspalvveida tvertnes iekšpusē ir izgatavota no I tipa stikla, tai ir nerūsošā tērauda 29. izmēra adata, iekšējs adatas uzgalis no gumijas (termoplastikas elastomērs) un gumijas aizbāznis (brombutila gumija).

Iepakojumos ir pa 1, 2 un 3 pildspalvveida pilnšļircēm

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Pilns norādījumu kopums par izmantošanu sniegts lietošanas instrukcijas 7. punktā “Norādījumi par lietošanu”.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

Hefiya 20 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

EU/1/18/1287/019

Hefiya 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

EU/1/18/1287/012
EU/1/18/1287/013
EU/1/18/1287/014

Hefiya 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

EU/1/18/1287/015
EU/1/18/1287/016
EU/1/18/1287/017
EU/1/18/1287/018

Hefiya 80 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

EU/1/18/1287/008
EU/1/18/1287/009

Hefiya 80 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

EU/1/18/1287/010
EU/1/18/1287/011
EU/1/18/1287/020

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2018. gada 26. jūlijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2023. gada 6. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJI, 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 VIELA RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāju nosaukums un adrese

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austrija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Kolodvorska Cesta 27
1234 Mengeš
Slovēnija

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austrija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austrija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

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

Pacienta atgādinājuma kartītēs ir tālāk norādītie galvenie vēstījumi:

  - infekcijas, tostarp tuberkulozes;
  - vēzis;
  - nervu sistēmas problēmas;
  - vakcinācijas.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VIENA IEPAKOJUMA KARTONA KĀRBIŅA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Hefiya 20 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
adalimumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Viena 0,4 ml pilnšļirce satur 20 mg adalimumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: adipīnskābe, citronskābes monohidrāts, nātrija hlorīds, mannīts, polisorbāts 80, sālsskābe, nātrija hidroksīds, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

šķīdums injekcijām
20 mg/0,4 ml
2 pilnšļirces

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

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirci kartona kārbiņā, 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1287/007 2 pilnšļirces

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Hefiya 20 mg/0,4 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

TEKSTS UZ BLISTERA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Hefiya 20 mg injekcija
adalimumabum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

SANDOZ

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

s.c.
20 mg/0,4 ml

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ŠĻIRCES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Hefiya 20 mg injekcijām
adalimumabum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

0,4 ml

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VIENĪBU IEPAKOJUMA ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Hefiya 20 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
adalimumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Viena 0,2 ml pilnšļirce satur 20 mg adalimumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: adipīnskābe, mannīts, polisorbāts 80, sālsskābe, nātrija hidroksīds, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

šķīdums injekcijām
20 mg/0,2 ml

2 pilnšļirces

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.
Tikai vienai lietošanas reizei.

Atvērt šeit

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirces kartona kārbiņā, 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1287/019 2 pilnšļirces

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Hefiya 20 mg/0,2 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ŠĻIRCES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Hefiya 20 mg injekcija
adalimumabum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

0,2 ml

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VIENA IEPAKOJUMA KARTONA KĀRBIŅA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Hefiya 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
adalimumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Viena 0,8 ml pilnšļirce satur 40 mg adalimumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: adipīnskābe, citronskābes monohidrāts, nātrija hlorīds, mannīts, polisorbāts 80, sālsskābe, nātrija hidroksīds, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

šķīdums injekcijām
40 mg/0,8 ml

1 pilnšļirce

2 pilnšļirces

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

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirci kartona kārbiņā, lai pasargātu no gaismas.
Uzglabāt pilnšļirces kartona kārbiņā, 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1287/001 1 pilnšļirce
EU/1/18/1287/002 2 pilnšļirces

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Hefiya 40 mg/0,8 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMA ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS (AR BLUE BOX MARĶĒJUMU)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Hefiya 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
adalimumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Viena 0,8 ml pilnšļirce satur 40 mg adalimumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: adipīnskābe, citronskābes monohidrāts, nātrija hlorīds, mannīts, polisorbāts 80, sālsskābe, nātrija hidroksīds, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

šķīdums injekcijām
40 mg/0,8 ml

Vairāku kastīšu iepakojums: 6 pilnšļirces (3 iepakojumi pa 2)

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

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirces kartona kārbiņā, 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1287/003 6 pilnšļirces (3 iepakojumi pa 2)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Hefiya 40 mg/0,8 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMA IEKŠĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS (BEZ BLUE BOX MARĶĒJUMA)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Hefiya 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
adalimumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Viena 0,8 ml pilnšļirce satur 40 mg adalimumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: adipīnskābe, citronskābes monohidrāts, nātrija hlorīds, mannīts, polisorbāts 80, sālsskābe, nātrija hidroksīds, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

šķīdums injekcijām
40 mg/0,8 ml

2 pilnšļirces

Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļu nedrīkst pārdot atsevišķi.

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

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirces kartona kārbiņā, 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1287/003 6 pilnšļirces (3 iepakojumi pa 2)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Hefiya 40 mg/0,8 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

TEKSTS UZ BLISTERA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Hefiya 40 mg injekcija
adalimumabum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

SANDOZ

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

s.c.
40 mg/0,8 ml

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ŠĻIRCES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Hefiya 40 mg injekcijām
adalimumabum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

0,8 ml

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VIENA IEPAKOJUMA KARTONA KĀRBIŅA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Hefiya 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
adalimumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Viena 0,8 ml pildspalvveida pilnšļirce satur 40 mg adalimumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: adipīnskābe, citronskābes monohidrāts, nātrija hlorīds, mannīts, polisorbāts 80, sālsskābe, nātrija hidroksīds, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

šķīdums injekcijām
40 mg/0,8 ml

1 pildspalvveida pilnšļirce (SensoReady)

2 pildspalvveida pilnšļirces (SensoReady)

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

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci kartona kārbiņā, lai pasargātu no gaismas.
Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirces kartona kārbiņā, 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1287/004 1 pildspalvveida pilnšļirce
EU/1/18/1287/005 2 pildspalvveida pilnšļirces

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Hefiya 40 mg/0,8 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMA ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS (AR BLUE BOX MARĶĒJUMU)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Hefiya 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
adalimumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Viena 0,8 ml pildspalvveida pilnšļirce satur 40 mg adalimumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: adipīnskābe, citronskābes monohidrāts, nātrija hlorīds, mannīts, polisorbāts 80, sālsskābe, nātrija hidroksīds, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

šķīdums injekcijām
40 mg/0,8 ml

Vairāku kastīšu iepakojums: 6 pildspalvveida pilnšļirces (3 iepakojumi pa 2) (SensoReady)

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

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirces kartona kārbiņā, 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1287/006 6 pildspalvveida pilnšļirces (3 iepakojumi pa 2)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Hefiya 40 mg/0,8 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMA IEKŠĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS (BEZ BLUE BOX MARĶĒJUMA)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Hefiya 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
adalimumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Viena 0,8 ml pildspalvveida pilnšļirce satur 40 mg adalimumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: adipīnskābe, citronskābes monohidrāts, nātrija hlorīds, mannīts, polisorbāts 80, sālsskābe, nātrija hidroksīds, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

šķīdums injekcijām
40 mg/0,8 ml

2 pildspalvveida pilnšļirces (SensoReady)

Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļu nedrīkst pārdot atsevišķi.

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

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirces kartona kārbiņā, 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1287/006 6 pildspalvveida pilnšļirces (3 iepakojumi pa 2)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Hefiya 40 mg/0,8 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PILDSPALVVEIDA ŠĻIRCES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Hefiya 40 mg injekcija
adalimumabum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

0,8 ml

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VIENA IEPAKOJUMA KARTONA KĀRBIŅA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Hefiya 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
adalimumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Viena 0,4 ml pilnšļirce satur 40 mg adalimumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: adipīnskābe, mannīts, polisorbāts 80, sālsskābe, nātrija hidroksīds, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

šķīdums injekcijām
40 mg/0,4 ml

1 pilnšļirce
2 pilnšļirces

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

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirci kartona kārbiņā, lai pasargātu no gaismas.
Uzglabāt pilnšļirces kartona kārbiņā, 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1//18/1287/012 1 pilnšļirce
EU/1/18/1287/013 2 pilnšļirces

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Hefiya 40 mg / 0,4 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMA ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS (AR BLUE BOX MARĶĒJUMU)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Hefiya 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
adalimumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Viena 0,4 ml pilnšļirce satur 40 mg adalimumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: adipīnskābe, mannīts, polisorbāts 80, sālsskābe, nātrija hidroksīds, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

šķīdums injekcijām
40 mg / 0,4 ml

Vairāku kastīšu iepakojums: 6 pilnšļirces (3 iepakojumi pa 2)

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

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirces kartona kārbiņā, 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1287/014 6 pilnšļirces (3 iepakojumi pa 2)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Hefiya 40 mg / 0,4 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMA IEKŠĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS (BEZ BLUE BOX MARĶĒJUMA)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Hefiya 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
adalimumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Viena 0,4 ml pilnšļirce satur 40 mg adalimumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: adipīnskābe, mannīts, polisorbāts 80, sālsskābe, nātrija hidroksīds, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

šķīdums injekcijām
40 mg / 0,4 ml

2 pilnšļirces
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļu nedrīkst pārdot atsevišķi.

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

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirces kartona kārbiņā, 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1287/014 6 pilnšļirces (3 iepakojumi pa 2)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Hefiya 40 mg / 0,4 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

TEKSTS UZ BLISTERA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Hefiya 40 mg injekcija
adalimumabum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

SANDOZ

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

s.c.
40 mg / 0,4 ml

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ŠĻIRCES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Hefiya 40 mg injekcijām
adalimumabum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

0,4 ml

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VIENA IEPAKOJUMA KARTONA KĀRBIŅA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Hefiya 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
adalimumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Viena 0,4 ml pildspalvveida pilnšļirce satur 40 mg adalimumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: adipīnskābe, mannīts, polisorbāts 80, sālsskābe, nātrija hidroksīds, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

šķīdums injekcijām
40 mg / 0,4 ml

1 pildspalvveida pilnšļirce (SensoReady)

2 pildspalvveida pilnšļirces (SensoReady)
4 pildspalvveida pilnšļirces (SensoReady)

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

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci kartona kārbiņā, lai pasargātu no gaismas.
Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirces kartona kārbiņā, 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1287/015 1 pildspalvveida pilnšļirce
EU/1/18/1287/016 2 pildspalvveida pilnšļirces
EU/1/18/1287/017 4 pildspalvveida pilnšļirces

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Hefiya 40 mg / 0,4 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMA ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS (AR BLUE BOX MARĶĒJUMU)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Hefiya 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
adalimumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Viena 0,4 ml pildspalvveida pilnšļirce satur 40 mg adalimumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: adipīnskābe, mannīts, polisorbāts 80, sālsskābe, nātrija hidroksīds, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

šķīdums injekcijām
40 mg / 0,4 ml

Vairāku kastīšu iepakojums: 6 pildspalvveida pilnšļirces (3 iepakojumi pa 2) (SensoReady)

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

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirces kartona kārbiņā, 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1287/018 6 pildspalvveida pilnšļirces (3 iepakojumi pa 2)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Hefiya 40 mg/0,4 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMA IEKŠĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS (BEZ BLUE BOX MARĶĒJUMA)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Hefiya 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
adalimumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Viena 0,4 ml pildspalvveida pilnšļirce satur 40 mg adalimumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: adipīnskābe, mannīts, polisorbāts 80, sālsskābe, nātrija hidroksīds, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

šķīdums injekcijām
40 mg/0,4 ml

2 pildspalvveida pilnšļirces (SensoReady)

Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļu nedrīkst pārdot atsevišķi.

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

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirces kartona kārbiņā, 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1287/018 6 pildspalvveida pilnšļirces (3 iepakojumi pa 2)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Hefiya 40 mg/0,4 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PILDSPALVVEIDA ŠĻIRCES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Hefiya 40 mg injekcija
adalimumabum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

0,4 ml

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VIENA IEPAKOJUMA KARTONA KĀRBIŅA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Hefiya 80 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
adalimumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Viena 0,8 ml pilnšļirce satur 80 mg adalimumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: adipīnskābe, mannīts, polisorbāts 80, sālsskābe, nātrija hidroksīds, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

šķīdums injekcijām
80 mg/0,8 ml

1 pilnšļirce
2 pilnšļirces

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

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirci kartona kārbiņā, lai pasargātu no gaismas.
Uzglabāt pilnšļirces kartona kārbiņā, 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1287/008 1 pilnšļirce
EU/1/18/1287/009 2 pilnšļirces

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Hefiya 80 mg/0,8 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

TEKSTS UZ BLISTERA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Hefiya 80 mg injekcija
adalimumabum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

SANDOZ

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

s.c.
80 mg/0,8 ml

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ŠĻIRCES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Hefiya 80 mg injekcijām
adalimumabum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

0,8 ml

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VIENA IEPAKOJUMA KARTONA KĀRBIŅA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Hefiya 80 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
adalimumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Viena 0,8 ml pildspalvveida pilnšļirce satur 80 mg adalimumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: adipīnskābe, mannīts, polisorbāts 80, sālsskābe, nātrija hidroksīds, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

šķīdums injekcijām
80 mg/0,8 ml

1 pildspalvveida pilnšļirce (SensoReady)
2 pildspalvveida pilnšļirces (SensoReady)
3 pildspalvveida pilnšļirces (SensoReady)

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

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci kartona kārbiņā, lai pasargātu no gaismas.
Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirces kartona kārbiņā, 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1287/010 1 pildspalvveida pilnšļirce
EU/1/18/1287/011 2 pildspalvveida pilnšļirces
EU/1/18/1287/020 3 pildspalvveida pilnšļirces

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Hefiya 80 mg/0,8 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PILDSPALVVEIDA ŠĻIRCES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Hefiya 80 mg injekcija
adalimumabum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

0,8 ml

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Hefiya 20 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
adalimumabum
20 mg/0,4 ml

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju pirms Jūsu bērns sāk šo zāļu lietošanu, jo tā satur svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Jūsu ārsts Jums iedos arī Pacienta atgādinājuma kartīti, kas satur svarīgu informāciju par drošu lietošanu, ar ko Jums jāiepazīstas pirms Jūsu bērns sāk lietot Hefiya un ārstēšanās laikā ar Hefiya. Glabājiet pie sevis vai Jūsu bērna šo Pacienta atgādinājuma kartīti ārstēšanās laikā un 4 mēnešus pēc pēdējās Jūsu bērnam ievadītās Hefiya injekcijas.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jūsu bērnam. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes kā Jūsu bērnam.
- Ja Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt
1. Kas ir Hefiya un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Hefiya lietošanas Jūsu bērnam
3. Kā lietot Hefiya
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Hefiya
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Norādījumi par lietošanu

1. Kas ir Hefiya un kādam nolūkam to lieto

Hefiya satur aktīvo vielu adalimumabu, zāles, kas iedarbojas uz organisma imūno (aizsardzības) sistēmu.

Hefiya paredzēts turpmāk minēto iekaisuma slimību ārstēšanai:
- poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts,
- ar entezītu saistīts artrīts,
- perēkļainā psoriāze,
- Krona slimība bērniem,
- neinfekciozs uveīts bērniem.

Hefiya aktīvā viela, adalimumabs, ir cilvēka monoklonālā antiviela. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas saistās pie noteikta mērķa.

Adalimumaba mērķis ir cita olbaltumviela, ko sauc par audzēja nekrozes faktoru (*tumour necrosis factor*, TNFα), kura līmenis ir paaugstināts iepriekš minēto iekaisuma slimību gadījumā. Piesaistoties TNFα, Hefiya bloķē tā darbību un mazina iekaisuma procesu šo slimību gadījumā.

<u>Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts un ar entezītu saistīts artrīts</u>

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts un ar entezītu saistīts artrīts ir locītavu iekaisuma slimības, kas parasti pirmoreiz parādās bērnībā.

Hefiya lieto, lai ārstētu poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu bērniem un pusaudžiem vecumā no 2 līdz 17 gadiem un ar entezītu saistīta artrīta ārstēšanai bērniem un pusaudžiem 6–17 gadu vecumā. Vispirms pacientiem var dot citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksātu. Ja šīs zāles neiedarbosies pietiekami labi, tad poliartikulāra juvenīla idiopātiska artrīta vai ar entezītu saistīta artrīta ārstēšanai pacientiem dos Hefiya.

Perēkļainā psoriāze bērniem

Perēkļainā psoriāze ir ādas iekaisuma stāvoklis, kam raksturīgi sārti, plēkšņaini, sabiezējuši ādas plankumi, kas pārklāti ar sudraboti baltām zvīņām. Perēkļainā psoriāze var skart arī nagus, tos sadrupinot, padarot biezus un atdalot no naga gultnes, kas var būt sāpīgi. Tiek uzskatīts, ka psoriāzi izraisa organisma imūnās sistēmas problēma, kas rada pastiprinātu ādas šūnu veidošanos.

Hefiya izmanto, lai ārstētu smagu perēkļaino psoriāzi bērniem un pusaudžiem vecumā no 4 līdz 17 gadiem, kuriem uz ādas lietotās zāles un apstrāde ar UV stariem nav devusi gaidīto rezultātu vai nav piemērota.

Krona slimība bērniem

Krona slimība ir iekaisīga zarnu slimība.

Hefiya lieto, lai ārstētu vidēji smagu vai smagu Krona slimību bērniem un pusaudžiem vecumā no 6-17 gadiem.

Jūsu bērnam vispirms var dot citas zāles. Ja šīs zāles neiedarbosies pietiekami labi, Jūsu bērnam parakstīs Hefiya, lai mazinātu viņa / viņas slimības pazīmes un simptomus.

Neinfekciozs uveīts bērniem

Neinfekciozs uveīts ir iekaisīga rakstura slimība, kas bojā noteiktas acs daļas. Šis iekaisums var pasliktināt redzi un/vai radīt plankumus acī (melnus punktus vai smalkas līnijas, kas kustas redzes laukā). Hefiya samazina šo iekaisumu.

Hefiya tiek lietots, lai ārstētu bērnus no 2 gadu vecuma, kuriem ir hronisks neinfekciozs uveīts kopā ar acs priekšējās daļas iekaisumu.

Jūsu bērnam vispirms var dot citas zāles. Ja šīs zāles neiedarbosies pietiekami labi, Jūsu bērnam parakstīs Hefiya, lai mazinātu viņa / viņas slimības pazīmes un simptomus.

2. Kas Jums jāzina pirms Hefiya lietošanas Jūsu bērnam

Nelietojiet Hefiya šādos gadījumos

- Ja Jūsu bērnam ir alerģija pret adalimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jūsu bērnam ir smaga infekcija, arī tuberkuloze, sepse (asins saindēšanās) vai cita oportūnistiska infekcija (neparasta infekcija, kas saistīta ar novājinātu imūnsistēmu). Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jūsu bērnam ir infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, nogurums, bojāti zobi (skatīt "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").
- Ja Jūsu bērnam ir vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jūsu bērnam ir bijušas vai ir nopietnas problēmas ar sirdi (skatīt "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Hefiya lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Alerģiska reakcija

- Ja Jūsu bērnam ir alerģiskas reakcijas ar tādiem simptomiem kā, piemēram, spiedoša sajūta krūškurvī, apgrūtināta elpošana, reibonis, pietūkums vai izsitumi, vairs neinjicējiet Hefiya un nekavējoties konsultējieties ar Jūsu ārstu, jo retos gadījumos šīs reakcijas var būt dzīvībai bīstamas.

Infekcija

- Ja Jūsu bērnam ir infekcija, arī ilgstoša vai lokāla (piemēram, apakšstilba čūla), konsultējieties ar savu ārstu pirms Hefiya lietošanas. Ja šaubāties, vērsieties pie sava ārsta.
- Jūsu bērns var vieglāk iegūt infekciju, kamēr viņš / viņa ārstējas ar Hefiya. Šis risks var paaugstināties, ja Jūsu bērnam ir pavājināta plaušu funkcija. Šīs infekcijas var būt smagas, un tās var būt, piemēram, tuberkuloze, vīrusu, sēnīšu, parazītu vai baktēriju, vai citu neparastu infekciozu organismu izraisītas infekcijas un sepse (asins saindēšanās).
- Retos gadījumos šīs infekcijas var būt dzīvībai bīstamas. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jūsu bērnam rodas tādi simptomi kā drudzis, brūces, nogurums vai bojāti zobi. Jūsu ārsts var ieteikt uz laiku pārtraukt Hefiya lietošanu.

Tuberkuloze (TB)

- Tā kā pacientiem, kas ārstējās ar adalimumabu, bijuši saslimšanas gadījumi ar tuberkulozi, Jūsu ārsts pirms ārstēšanas ar Hefiya pārbaudīs, vai Jūsu bērnam nav tuberkulozes pazīmes vai simptomi. Pārbaude ietvers medicīnisku novērtēšanu, kas ietver pilnu Jūsu bērna slimību vēstures ievākšanu un sijājošus izmeklējumus (piemēram, krūšu daļas rentgenuzņēmumu un tuberkulīna testu). Pārbaudes veikšana un rezultāti jāieraksta Jūsu bērna Pacienta atgādinājuma kartītē. Ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jūsu bērnam kādreiz ir bijusi tuberkuloze vai ja viņš / viņa ir bijis / bijusi ciešā kontaktā ar kādu, kuram bijusi tuberkuloze. Ārstēšanas laikā var rasties tuberkuloze, pat ja Jūsu bērns jau ir 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.

Ceļojot iegūta/periodiska infekcija

- Pastāstiet ārstam, ja Jūsu bērns ir dzīvojis vai ceļojis apvidos, kur sēnīšu infekcijas, piemēram, histoplazmoze, kokcidioidomikoze vai blastomikoze, ir bieži izplatītas.
- Pastāstiet ārstam, ja Jūsu bērnam ir bijušas periodiskas infekcijas vai citi stāvokļi, kas paaugstina infekcijas risku.

B hepatīta vīruss

- Pastāstiet ārstam, ja Jūsu bērns ir B hepatīta vīrusa (HBV) nēsātājs, ja viņam / viņai ir aktīva HBV infekcija vai domājat, ka viņam / viņai ir risks inficēties ar HBV. Jūsu ārstam ir jāveic Jūsu bērnam HBV tests. Adalimumabs var no jauna aktivēt HBV infekciju cilvēkiem, kuri ir šī vīrusa nēsātāji. Dažos gadījumos, īpaši ja Jūsu bērns lieto citas zāles, kas nomāc imūno sistēmu, HBV infekcijas reaktivācija var apdraudēt dzīvību.

Operācijas vai stomatoloģiskas procedūras

- Ja Jūsu bērnam paredzētas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras, pastāstiet ārstam, ka Jūsu bērns saņem Hefiya. Jūsu ārsts var ieteikt uz laiku pārtraukt Hefiya lietošanu.

Demielinizējoša slimība

- Ja Jūsu bērnam ir vai attīstās demielinizējoša slimība (slimība, kas skar izolējošo slāni ap nerviem, piemēram, multiplā skleroze), ārsts izlems, vai viņš / viņa var lietot vai turpināt lietot Hefiya. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jūsu bērnam attīstās tādi simptomi kā redzes izmaiņas, nespēks kājās vai rokās, nejutīgums vai tirpšana kādā ķermeņa daļā.

Vakcīnas

- Noteiktas vakcīnas satur dzīvus, taču novājinātus slimību izraisošus baktēriju vai vīrusu veidus, un infekciju izraisīšanas dēļ vakcīnas nedrīkst lietot, kamēr ārstējaties ar Hefiya. Konsultējieties ar ārstu pirms Jūsu bērns saņem jebkuru vakcīnu. Bērniem pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Hefiya, ja iespējams, jābūt vakcinētiem ar visām vakcīnām, kas viņu vecumam paredzētas vakcinācijas kalendārā.
  Ja Jūsu bērns saņem Hefiya savas grūtniecības laikā, viņas mazulim var būt paaugstināts risks iegūt infekciju apmēram piecus mēnešus pēc pēdējās devas, ko viņa ir saņēmusi grūtniecības laikā. Ir svarīgi pastāstīt viņas mazuļa ārstam un citiem veselības aprūpes speciālistiem par to, ka Jūsu meita grūtniecības laikā ir lietojusi Hefiya, lai viņi var pieņemt lēmumu, kad viņas mazulim ir jāsaņem jebkāda vakcīna.

Sirds mazspēja

- Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jūsu bērnam ir bijušas vai ir nopietnas sirds problēmas. Ja Jūsu bērnam ir viegla sirds mazspēja un viņs tiek ārstēts ar Hefiya, Jūsu ārstam rūpīgi jāuzrauga sirds mazspējas gaita. Ja Jūsu bērnam rodas jauni vai pastiprinās sirds mazspējas simptomi (piemēram, aizdusa, kāju pietūkums), nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana vai bālums

- Dažiem pacientiem organisms var neveidot pietiekami daudz asins šūnu, kas cīnās pret infekcijām vai palīdz apturēt asiņošanu. Ja Jūsu bērnam sākas drudzis, kas nepāriet, vai ja viņam / viņai viegli rodas zilumi vai sākas asiņošana, vai arī Jūsu bērns ir ļoti bāls, nekavējoties pasakiet to ārstam. Ārsts var izlemt pārtraukt ārstēšanu.

Vēzis

- Bijuši ļoti reti noteikta vēža veida rašanās gadījumi bērniem un pieaugušiem pacientiem, kuri lietojuši adalimumabu vai citus TNFα blokatorus. Cilvēkiem, kuriem ir smagāks reimatoīdais artrīts jau ilgstoši, var būt lielāks vidējais risks saslimt ar limfomu un leikozi (vēžiem, kas ietekmē asins šūnas un kaulu smadzenes). Ja Jūsu bērns lieto Hefiya, tad limfomas, leikozes un cita veida vēža attīstības risks var paaugstināties. Retos gadījumos pacientiem, kuri lietojuši adalimumabu, tika novērota specifiska, smagas formas limfoma. Daži no šiem pacientiem tika ārstēti arī ar zālēm azatioprīnu vai merkaptopurīnu. Pastāstiet savam ārstam, ja Jūsu bērns lieto azatioprīnu vai merkaptopurīnu kopā ar Hefiya.
- Pacientiem, kuri lietojuši adalimumabu, novēroti nemelanomas ādas vēža gadījumi. Ja terapijas laikā vai pēc tam rodas jaunas ādas bojājumu zonas vai ja mainās esošo bojājumu pazīmes vai zonas, pasakiet to savam ārstam.
- Ar citu TNFα blokatoru ārstētiem pacientiem ar specifiska veida plaušu slimību, ko sauc par hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), bijuši cita vēža, ne limfomas gadījumi. Ja Jūsu bērnam ir HOPS vai Jūsu bērns ir liels smēķētājs, Jums jāapspriež ar ārstu, vai ārstēšana ar TNFα blokatoru ir piemērota.

Autoimūnas slimības

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

Citas zāles un Hefiya

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lieto, pēdējā laikā ir lietojis vai varētu lietot Jūsu bērns.

Hefiya var lietot vienlaicīgi ar metotreksātu vai zināmiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (sulfasalazīns, hidroksihlorohīns, leflunomīds un injicējamie zelta preparāti), kortikosteroīdiem vai pretsāpju līdzekļiem, arī nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem.

Jūsu bērns nedrīkst lietot Hefiya kopā ar zālēm, kas satur aktīvo vielu anakinru vai abataceptu, jo paaugstinās nopietnu infekciju attīstības risks. Gan adalimumaba, gan cita TNF-antagonista lietošana kombinācijā ar anakinru un abataceptu nav ieteicama tāpēc, ka iespējams paaugstināts risks infekciju, arī nopietnu infekciju attīstībai un citu veidu iespējamai farmakoloģiskai mijiedarbībai. Ja Jums ir jautājumi, lūdzu, uzdodiet tos ārstam.

Grūtniecība un barošana ar krūti

- Jūsu bērnam ieteicams apsvērt piemērota pretapaugļošanās līdzekļa lietošanu, lai novērstu grūtniecību, un tā lietošana būtu jāturpina vismaz 5 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar Hefiya.
- Ja Jūsu bērnam ir iestājusies grūtniecība, ja viņa domā, ka varētu būt iestājusies grūtniecība, vai plāno grūtniecību, konsultējieties ar viņas ārstu par šo zāļu lietošanu.
- Hefiya grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja tas ir nepieciešams.
- Saskaņā ar grūtniecības pētījumu, iedzimtu defektu risks gadījumos, kad mātes grūtniecības laikā bija saņēmušas adalimumabu, nepārsniedza risku, kāds bija tad, ja mātes ar to pašu slimību adalimumabu nesaņēma.
- Hefiya drīkst lietot barošanas ar krūti periodā.
- Ja Jūsu bērns saņem Hefiya savas grūtniecības laikā, viņas mazulim var būt paaugstināts risks iegūt infekciju.
- Pirms Jūsu meitas mazulis saņem jebkādu vakcīnu (plašāku informāciju par vakcīnām skatīt punktā "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā"), ir svarīgi pastāstīt viņas mazuļa ārstam un citiem veselības aprūpes speciālistiem par to, ka grūtniecības laikā meita ir lietojusi Hefiya.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Hefiya var būt neliela ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekli, braukt ar velosipēdu vai apkalpot mehānismus. Pēc Hefiya lietošanas iespējama telpas rotēšanas sajūta (reibonis) un redzes traucējumi.

Hefiya satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) uz 0,4 ml devu, būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā lietot Hefiya

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

Hefiya ir pieejams kā 40 mg pildspalvveida pilnšļirce, kā arī 20 mg un 40 mg pilnšļirces, lai pacientiem ievadītu pilnu 20 mg vai 40 mg devu.

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts		
Vecums un ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Bērni no 2 gadu vecuma, pusaudži un pieaugušie, kuru ķermeņa masa ir 30 kg vai vairāk	40 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams
Bērni no 2 gadu vecuma un pusaudži , kuru ķermeņa masa irno 10 kg līdz mazāk par 30 kg	20 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams

Ar entezītu saistīts artrīts		
Vecums un ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Bērni no 6 gadu vecuma, pusaudži un pieaugušie, kuru ķermeņa masa ir 30 kg vai vairāk	40 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams
Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži, kuru ķermeņa masa ir no 15 kg līdz mazāk par 30 kg	20 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams

Perēkļainā psoriāze bērniem		
Vecums un ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Bērni un pusaudži no 4 līdz 17 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir 30 kg vai vairāk	Sākumdeva ir 40 mg, pēc vienas nedēļas vēl 40 mg. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams
Bērni un pusaudži no 4 līdz 17 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir no 15 kg līdz mazāk par 30 kg	Sākumdeva ir 20 mg, pēc vienas nedēļas vēl 20 mg. Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams

Krona slimība bērniem		
Vecums un ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Bērni un pusaudži no 6 līdz 17 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir 40 kg vai vairāk	Sākumdeva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot pēc divām nedēļām. Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, Jūsu ārsts var parakstīt 160 mg sākumdevu (četru 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai divu 40 mg injekciju veidā dienā divas dienas pēc kārtas), tad 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Ja šī deva neiedarbojas pietiekami labi, Jūsu bērna ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.
Bērni un pusaudži no 6 līdz 17 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir mazāk par 40 kg	Sākumdeva ir 40 mg, pēc tam 20 mg katru otro nedēļu, sākot pēc divām nedēļām. Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, ārsts var parakstīt 80 mg sākumdevu (divu 40 mg injekciju veidā vienā dienā) un pēc tam 40 mg, sākot pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.	Ja šī deva neiedarbojas pietiekami labi, Jūsu bērna ārsts var palielināt devu ievadīšanas biežumu līdz 20 mg katru nedēļu.

Neinfekciozs uveīts bērniem		
Vecums un ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Bērni un pusaudži no 2 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir 30 kg vai vairāk	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.
Bērni un pusaudži no 2 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir mazāk par 30 kg	20 mg katru otro nedēļu kombinācijā ar metotreksātu	Jūsu ārsts var nozīmēt arī 40 mg sākumdevu, kas var tikt lietota vienu nedēļu pirms parasto devu lietošanas uzsākšanas.

Lietošanas metode un ievadīšanas veids

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

Sīkāki norādījumi par to, kā injicēt Hefiya, ir 7. punktā "**Norādījumi par lietošanu**".

Ja esat lietojis Hefiya vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat injicējis Hefiya biežāk, nekā noteikts, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu un paskaidrojiet, ka Jūsu bērns ir saņēmis vairāk nekā vajadzīgs. Vienmēr ņemiet līdzi zāļu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis lietot Hefiya

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

Ja pārtraucat lietot Hefiya

Lēmums par Hefiya lietošanas pārtraukšanu ir jāapspriež ar Jūsu bērna ārstu. Pēc lietošanas 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 4 vai vairāk mēnešus pēc pēdējās Hefiya injekcijas.

Nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību, ja pamanāt kādu no šīm alerģiskas reakcijas vai sirds mazspējas pazīmēm

- izteikti izsitumi, nātrene;
- pietūkusi seja, plaukstas, pēdas;
- apgrūtināta elpošana, rīšana;
- aizdusa slodzes laikā vai atguļoties vai pēdu pietūkums.

Iespējami drīz konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums ir:

- infekcijas pazīmes un simptomi - drudzis, slikta dūša, brūces, bojāti zobi, dedzinoša sajūta urinējot, vājums vai nogurums, vai klepus;
- tādi nervu darbības traucējumu simptomi kā tirpšana, nejutīgums, redzes dubultošanās vai roku vai kāju vājums;
- tādas ādas vēža pazīmes kā uztūkums vai vaļējs jēlums, kas nedzīst;
- pazīmes un simptomi, kas liecina par asins sastāva pārmaiņām, piemēram, nepārejošs drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums.

Tālāk nosauktie simptomi novēroti adalimumaba lietošanas gadījumā:

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

- reakcijas injekcijas vietā (tai skaitā sāpes, pietūkums, apsārtums vai nieze);
- elpceļu infekcijas (tai skaitā saaukstēšanās, iesnas, deguna blakusdobumu infekcija, pneimonija);
- galvassāpes;
- abdomināla (vēdera) sāpes;

- slikta dūša un vemšana;
- izsitumi;
- sāpes muskuļos.

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 infekcijas;
- mutes dobuma infekcijas (tai skaitā zobu infekcijas un aukstumpumpas);
- dzimumceļu infekcijas;
- urīnceļu infekcijas;
- sēnīšinfekcijas;
- locītavu infekcijas;
- labdabīgi audzēji;
- ādas vēzis;
- alerģiskas reakcijas (tai skaitā sezonāla alerģija);
- dehidratācija;
- garastāvokļa pārmaiņas (tai skaitā depresija);
- trauksme;
- grūtības aizmigt;
- jušanas traucējumi, piemēram, tirpšana, durstīšanas sajūta vai nejutība;
- migrēna;
- nervu saknīšu nospieduma simptomi (tai skaitā muguras lejasdaļas sāpes un kāju sāpes);
- redzes traucējumi;
- acu iekaisums;
- plakstiņu iekaisums un acu pietūkums;
- reibonis (telpas rotēšanas sajūta);
- sajūta, ka sirds darbojas ļoti ātri;
- augsts asinsspiediens;
- pietvīkums;
- hematoma (blīvs pietūkums ar recekļainām 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 (šķidruma uzkrāšanās ķermenī, kuras dēļ pietūkst audi);
- drudzis;

- trombocītu skaita mazināšanās asinīs ar paaugstinātu asiņošanas vai asinsizplūdumu risku;
- dzīšanas traucējumi.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- neparastas infekcijas (tai skaitā tuberkuloze un citas infekcijas), kas rodas, ja samazināta organisma pretošanās spēja slimībai);
- neiroloģiskas infekcijas (tai skaitā vīrusu meningīts);
- acu infekcijas;
- bakteriālas infekcijas;
- divertikulīts (resno zarnu iekaisums un infekcija);
- vēzis, piemēram, vēzis, kas skar limfātisko sistēmu (limfoma), un melanoma (ādas vēža paveids);
- imūni traucējumi, kas var skart plaušas, ādu un limfmezglus (visbiežāk izpaužas kā stāvoklis, ko sauc par sarkoidozi);
- vaskulīts (iekaisums asinsvados);
- trīce;
- neiropātija (nervu bojājums);
- insults;
- redzes dubultošanās;
- dzirdes zudums, džinkstēšana;
- neregulāra sirdsdarbība, piemēram, sirds pārsitieni;
- sirdsdarbības traucējumi, kuru rezultātā var rasties elpas trūkums vai potīšu pietūkums;
- sirdslēkme;
- maisiņš lielas artērijas sieniņā, vēnas iekaisums un trombs, asinsvada aizsprostošanās;
- plaušu slimības, kas izraisa elpas trūkumu (tai skaitā iekaisums);
- plaušu embolija (aizsprostojums plaušu artērijā);
- izsvīdums pleiras telpā (pārmērīga šķidruma uzkrāšanās pleiras dobumā);
- aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas rada smagas sāpes vēderā un mugurā;
- rīšanas traucējumi;
- sejas tūska (pietūkums);
- žultspūšļa iekaisums, žultsakmeņi;
- aknu aptaukošanās (tauku uzkrāšanās aknu šūnās);
- svīšana naktīs;
- rēta;
- patoloģiska muskuļu noārdīšanās;
- sistēmiska sarkanā vilkēde (imūnsistēmas darbības traucējums ar ādas, sirds, plaušu, locītavu un citu orgānu sistēmu iekaisumu);
- 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, redzes nerva iekaisums un *Guillain-Barré* sindroms, stāvoklis, kas var izraisīt muskuļu vājumu, dīvainas sajūtas, tirpšanu rokās un ķermeņa augšdaļā);
- sirdsdarbības apstāšanās;
- plaušu fibroze (rētošanās plaušās);
- zarnu plīsums (caurums zarnu sieniņā);
- hepatīts (aknu iekaisums);

- B hepatīta infekcijas reaktivācija;
- autoimūnais hepatīts (aknu iekaisums, ko izraisījusi paša organisma imūnā sistēma);
- ādas vaskulīts (asinsvadu iekaisums ādā);
- Stīvensa-Džonsona sindroms (dzīvību apdraudoša reakcija ar gripai līdzīgiem simptomiem un tulznainiem izsitumiem);
- sejas tūska (pietūkums), kas saistīta ar alerģiskām reakcijām;
- *erythema multiforme* (iekaisuši ādas izsitumi);
- sarkanajai vilkēdei līdzīgs sindroms;
- angioedēma (lokāls ādas pietūkums);
- lihenoīda 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);
- Merkela šūnu karcinoma (ādas vēža paveids);
- Kapoši sarkoma – rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpursarkani bojājumi uz ādas;
- aknu mazspēja;
- stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu, pasliktināšanās (kad izsitumiem uz ādas pievienojas muskuļu vājums);
- ķermeņa masas pieaugums (vairumam pacientu ķermeņa masas pieaugums bija neliels).

Dažām adalimumaba lietotājiem novērotajām blakusparādībām nav simptomu, un tās var atklāt, tikai veicot asins analīzes. Šādas blakusparādības:

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk nekā 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 kalcija līmenis asinīs;
- zems fosfāta līmenis asinīs;
- augsts cukura līmenis asinīs;
- augsts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs;
- autoantivielas asinīs;
- zems kālija līmenis asinīs.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- paaugstināts bilirubīna līmenis (asinsanalīzes par aknām).

Reti (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- mazs leikocītu, eritrocītu un trombocītu skaits asinīs.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.
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 Hefiya

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes/blistera/kastītes pēc "EXP". 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

Vajadzības gadījumā (piemēram, ceļojot), Hefiya var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) ne ilgāk kā 21 dienu, noteikti sargājot no gaismas. Tiklīdz pilnšļirce izņemta no ledusskapja uzglabāšanai istabas temperatūrā, tā **jāizlieto ne vēlāk kā pēc 21 dienas vai jāiznīcina** – pat tādā gadījumā, ja vēlāk atlikta atpakaļ ledusskapī. Jums ir jāpieraksta datums, kad pilnšļirce pirmoreiz izņemta no ledusskapja, un datums, pēc kura tā jāiznīcina.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Hefiya satur

- Aktīvā viela ir adalimumabs. Katra pilnšļirce satur 20 mg adalimumaba 0,4 ml šķīduma.
- Pārējās sastāvdaļas ir adipīnskābe, citronskābes monohidrāts, nātrija hlorīds, mannīts (E 421), polisorbāts 80 (E 433), sālsskābe (E 507), nātrija hidroksīds (E 524) un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu "Hefiya satur nātriju").

Hefiya ārējais izskats un iepakojums

Hefiya 20 mg šķīdums injekcijām (injekcijai) pilnšļircē lietošanai bērniem tiek piegādāts kā 0,4 ml dzidra līdz viegli opalescējoša, bezkrāsaina vai mazliet iedzeltena šķīduma.

Hefiya tiek piegādāts vienreizlietojamā šļircē no dzidra I tipa stikla ar nerūsošā tērauda 29. izmēra adatu ar adatas aizsargmehānismu ar ielokiem pirkstiem, ar adatas uzgali no gumijas (termoplastikas elastomērs) un plastmasas virzuļa kātu, tā satur 0,4 ml šķīduma.

Hefiya pilnšļirces iepakotas kārbās pa 2 pilnšļircēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.
Hefiya ir pieejams pilnšļircēs un pildspalvveida pilnšļircēs.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

Ražotājs

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Austrija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austrija

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

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Tel: +420 234 142 222

Danmark/Norge/Ísland/Sverige
Sandoz A/S
Tlf./Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Deutschland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España
Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország
Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 99644126

Nederland
Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska
Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

France
Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska
Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia
Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România
Terapia S.A.
Tel: +40 264 50 15 00

Slovenija
Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

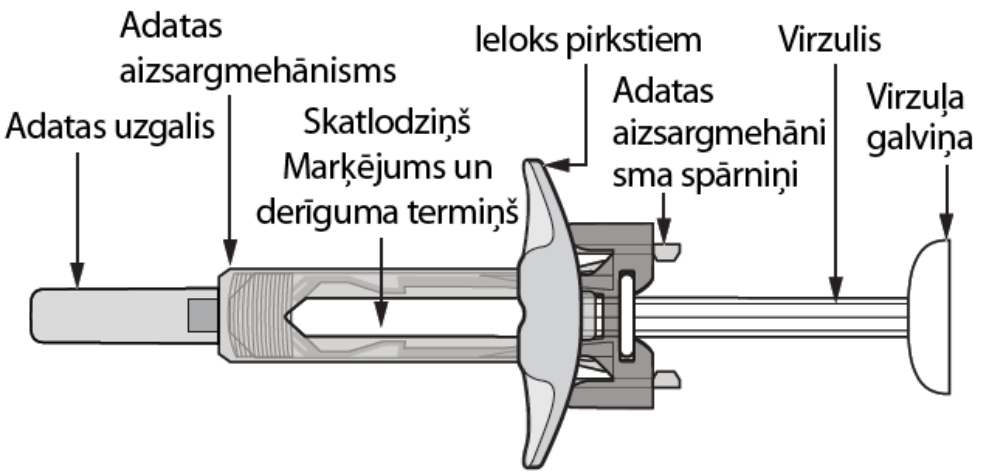
Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu.

7. Norādījumi par lietošanu

Lai izvairītos no iespējamām infekcijām un lai zāles visādā ziņā lietotu pareizi, ir svarīgi ievērot šos norādījumus.

Pirms Hefiya injicēšanas noteikti jāizlasa šie norādījumi par lietošanu, tie jāievēro un jāizpilda. Veselības aprūpes speciālista uzdevums – pirms Jūsu patstāvīgās injicēšanas pirmoreiz – ir parādīt, kā pareizi sagatavot un injicēt Hefiya, izmantojot pilnšļirci. Jautājumu gadījumā apspriedieties ar savu veselības aprūpes speciālistu.

Hefiya vienreizlietojamā pilnšļirce ar adatas aizsargmehānismu ar pieliekamu ieloku pirkstiem



***A attēls**. Hefiya vienreizlietojamā pilnšļirce ar adatas aizsargmehānismu un pieliekamu ieloku pirkstiem*

Jums svarīgi faktori:
- iepakojuma kārbu **neatvērt** pirms gatavības izmantot šļirci;
- šļirci **nelietot**, ja blistera aizdare ir saplēsta, jo tad šļirces lietošana var izrādīties nedroša;
- šļirci **nekad neatstāt** bez uzraudzības vietā, kur to varētu aiztikt citi cilvēki;
- šļirci **nelietot**, ja pēc nomešanas zemē tā izskatās bojāta vai ja zemē to nometāt ar noņemtu adatas uzgali;
- adatas uzgali **nenoņemt** ātrāk kā tikai tieši pirms injicēšanas;
- uzmanīties un adatas aizsargmehānisma spārniņiem **nepieskarties** pirms lietošanas. Ja tiem pieskaras, tad adatas aizsargmehānisms var aktivizēties par ātru. Pirkstu ieloku **nenoņemt** pirms injicēšanas;
- lai injekcija būtu patīkamāka, Hefiya injicēt 15–30 minūtes pēc izņemšanas no ledusskapja;
- izmantoto šļirci izmest uzreiz pēc izmantošanas. **Šļirci nedrīkst izmantot atkārtoti.** Skatīt **"4. Izmantoto šļirču izmešana"** šo lietošanas norādījumu beigu daļā.

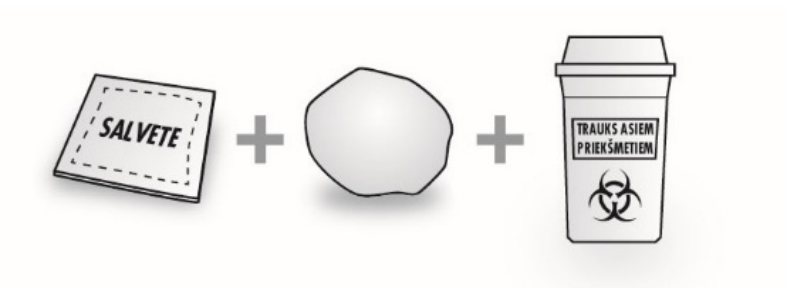
Kā jāuzglabā Hefiya?
- Iepakojuma kārba ar šļircēm jāuzglabā ledusskapī 2–8 °C temperatūrā.
- Vajadzības gadījumā (piemēram, ceļojot) Hefiya var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) ne ilgāk kā 21 dienu, noteikti sargājot no gaismas. Tiklīdz pilnšļirce izņemta no ledusskapja uzglabāšanai istabas temperatūrā, tā **jāizlieto ne vēlāk kā pēc 21 dienas vai jāiznīcina –** pat tādā gadījumā, ja vēlāk atlikta atpakaļ ledusskapī. Jums jāpieraksta datums, kad pilnšļirce pirmoreiz izņemta no ledusskapja, un datums, pēc kura tā jāiznīcina.
- Šļirces jāuzglabā oriģinālajā kārbā līdz to izmantošanas brīdim, lai pasargātu no gaismas.
- Šļirces nedrīkst uzglabāt ļoti lielā karstumā vai aukstumā.
- Šļirces nedrīkst sasaldēt.

Hefiya un visas zāles uzglabāt bērniem nepieejamā vietā.

Kas nepieciešams injicēšanai?

Uz tīras, līdzenas virsmas nolieciet šeit nosauktos priekšmetus.
Iepakojuma kārbā ir:
- Hefiya pilnšļirce/pilnšļirces (skatīt *A attēlu*). Katra pilnšļirce satur 20 mg/0,4 ml Hefiya.

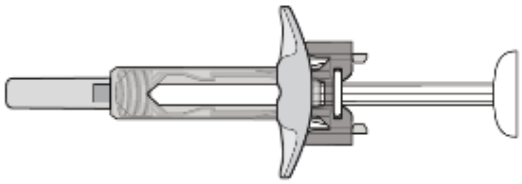
Iepakojuma kārbā neatrodas (skatīt *B attēlu*):
- spirta salvete,
- vates plāksnīte vai marles gabaliņš,
- asiem priekšmetiem paredzēts atkritumu konteiners.



***B attēls**. Priekšmeti, kuru nav iepakojuma kārbā*

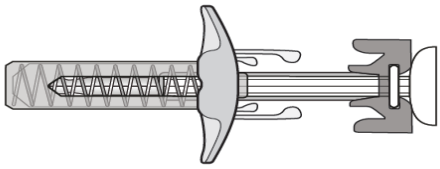
Skatīt **"4. Izmantoto šļirču izmešana"** šo lietošanas norādījumu beigu daļā.

Pirms injicēšanas



***C attēls**. Adatas aizsargmehānisms nav aktivizēts – šļirce ir gatava izmantošanai*

- Šajā konfigurācijā adatas aizsargmehānisms **NAV AKTIVIZĒTS**.
- Šļirce ir gatava izmantošanai (skatīt *C attēlu*).



***D attēls**. Adatas aizsargmehānisms ir aktivizēts – šļirci neizmantot!*

- Šajā konfigurācijā adatas aizsargmehānisms ir **AKTIVIZĒTS**.
- **NEIZMANTOJIET** šļirci (skatīt *D attēlu*).

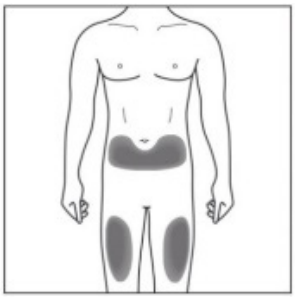
Šļirces sagatavošana

- Lai injekcija būtu patīkamāka, no ledusskapja izņemiet blisteriepakojumu ar šļirci un apmēram 15–30 minūtes neatvērtu atstājiet uz darba virsmas, lai sasilst vai istabas temperatūrai.
- No blisteriepakojuma izņemiet šļirci.
- Aplūkojiet skatlodziņā redzamo. Šķīdumam jābūt gan bezkrāsainam līdz mazliet iedzeltenam, gan dzidram līdz viegli opalescējošam. Ja pamanāt daļiņas un/vai krāsas maiņu, tad nelietojiet. Ja šķīduma izskats Jums rada bažas, sazinieties ar farmaceitu un lūdziet palīdzību.
- Nelietojiet šļirci, ja tā ir salauzta vai ja adatas aizsargmehānisms ir aktivizēts. Šļirci un tās iesaiņojumu aizgādājiet atpakaļ uz aptieku.
- Aplūkojiet uz šļirces norādīto derīguma termiņu (EXP). Nelietojiet šļirci, ja derīguma termiņš ir beidzies.

Ja šļirce neiztur kādu no iepriekš uzskaitītajām pārbaudēm, sazinieties ar farmaceitu.

1. Injekcijas vietas izvēle:

- Ieteicamā vieta injicēšanai ir augšstilbu priekšdaļa. Varat injicēt arī vēdera lejasdaļā, taču nedrīkst injicēt 5 cm zonā apkārt nabai (vēdera pogai) (skatīt *E attēlu*).
- Katru reizi, kad sev ievadāt injekciju, izvēlieties citu vietu.
- Neinjicējiet zonās, kur āda ir vārīga, ar zilumiem, apsārtusi, zvīņaina vai sabiezējusi. Izvairieties injicēt zonās, kur ir rētas vai strijas. Psoriāzes gadījumā injekciju nevajadzētu ievadīt psoriāzes perēkļos.



E attēls. Injekcijas vietas izvēle

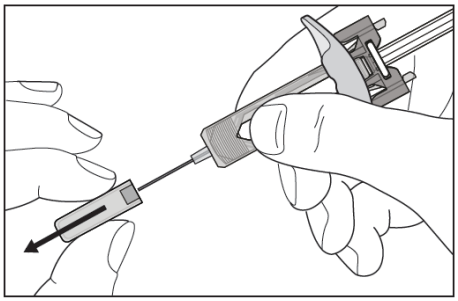
2. Injekcijas vietas notīrīšana:

- Ar ziepēm un ūdeni kārtīgi nomazgājiet rokas.
- Ar spirta salveti apļveida kustībā notīriet injekcijas vietu. Pirms injicēšanas tai jānožūst (skatīt *F attēlu*).
- Notīrītajai vietai nepieskarieties pirms injicēšanas.

F attēls. Injekcijas vietas notīrīšana

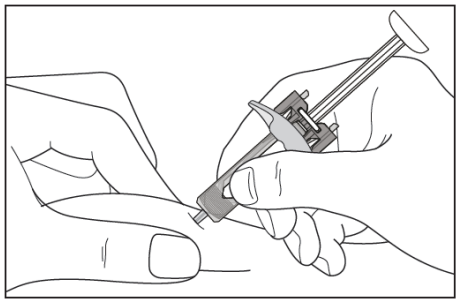
3. Injekcijas ievade:

- Lai no šļirces noņemtu adatas uzgali, paraujiet to taisnā virzienā (skatīt *G attēlu*).
- Adatas uzgali izmetiet.
- Adatas galā varētu būt redzams šķidruma piliens. Tas ir normāli.



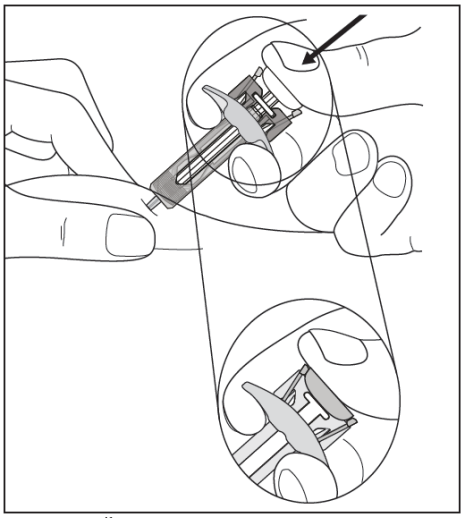
G attēls. Adatas uzgaļa noņemšana

- Uzmanīgi saspiediet ādu injicēšanas vietā (skatīt *H attēlu*).
- Adatu ādā ievadiet tā, kā parādīts attēlā.
- Adatu iebīdiet pilnā dziļumā, lai zāles varētu ievadīt pilnā apjomā.



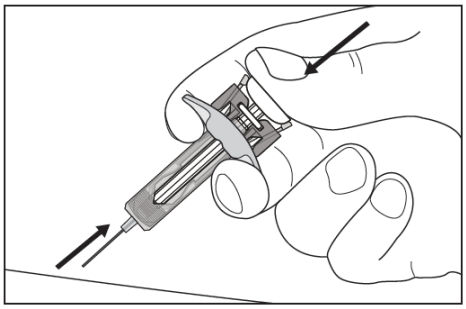
H attēls. Adatas ievade

- Šļirci turiet tā, kā tas parādīts attēlā (skatīt *I attēlu*).
- Virzuli lēni spiediet lejup tiktāl, cik tas virzās, tādējādi virzuļa galviņa pilnībā būs starp adatas aizsargmehānisma spārniņiem.
- Virzuļa galviņu turiet nospiestu pavisam lejā un vienlaikus šļirci 5 sekundes noturiet vietā.



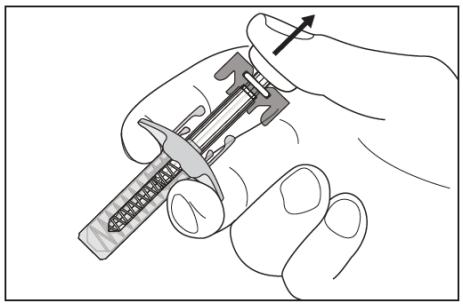
I attēls. Šļirces pozīcija turot

- **Virzuļa galviņu turiet nospiestu pavisam lejā** un vienlaikus no injicēšanas vietas taisni izvelciet adatu un atlaidiet ādu (skatīt *J attēlu*).



J attēls. Adatas izvilkšana taisnā virzienā

- Lēni atvelciet virzuli, bet adatas drošības aizsargmehānisms automātiski nosegs adatas redzamo daļu (skatīt *K attēlu*).
- Injekcijas vietā varētu būt pilīte asiņu. Injekcijas vietai varat uzlikt vates plāksnīti vai gabaliņu marles un 10 sekundes paturēt. Neberzējiet injekcijas vietu. Vajadzības gadījumā uz injekcijas vietas varat pielipināt pārsēju.



K attēls. Virzuļa atvilkšana lēnā kustībā

4. Izmantoto šļirču izmešana:

- Izmantoto šļirci izmetiet konteinerā asu priekšmetu noglabāšanai (aizveramā, pret sacaurumošanu izturīgā tvertnē). Jūsu un citu cilvēku drošuma apsvērumu un veselības dēļ nekad nedrīkst atkārtoti izmantot ne adatas, ne izlietotās šļirces.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet savam ārstam vai farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Jautājumu gadījumā konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, kuriem ir informācija par Hefiya.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Hefiya 20 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
adalimumabum
20 mg/0,2 ml

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju pirms Jūsu bērns sāk šo zāļu lietošanu, jo tā satur svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Jūsu ārsts Jums iedos arī Pacienta atgādinājuma kartīti, kas satur svarīgu informāciju par drošu lietošanu, ar ko Jums jāiepazīstas pirms Jūsu bērns sāk lietot Hefiya un ārstēšanās laikā ar Hefiya. Glabājiet pie sevis vai Jūsu bērna šo Pacienta atgādinājuma kartīti ārstēšanās laikā un 4 mēnešus pēc pēdējās Jūsu bērnam ievadītās Hefiya injekcijas.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jūsu bērnam. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes kā Jūsu bērnam.
- Ja Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Hefiya un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Hefiya lietošanas Jūsu bērnam
3. Kā lietot Hefiya
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Hefiya
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Norādījumi par lietošanu

1. Kas ir Hefiya un kādam nolūkam to lieto

Hefiya satur aktīvo vielu adalimumabu, zāles, kas iedarbojas uz organisma imūno (aizsardzības) sistēmu.

Hefiya paredzēts turpmāk minēto iekaisuma slimību ārstēšanai:
- poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts,
- ar entezītu saistīts artrīts,
- perēkļainā psoriāze,
- Krona slimība bērniem,
- neinfekciozs uveīts bērniem.

Hefiya aktīvā viela, adalimumabs, ir cilvēka monoklonālā antiviela. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas saistās pie noteikta mērķa.

Adalimumaba mērķis ir cita olbaltumviela, ko sauc par audzēja nekrozes faktoru (*tumour necrosis factor*, TNFα), kura līmenis ir paaugstināts iepriekš minēto iekaisuma slimību gadījumā. Piesaistoties TNFα, Hefiya bloķē tā darbību un mazina iekaisuma procesu šo slimību gadījumā.

<u>Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts</u>

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts ir locītavu iekaisuma slimības.

Hefiya lieto, lai ārstētu poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu bērniem un pusaudžiem vecumā no 2 līdz 17 gadiem. Vispirms pacientiem var dot citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksātu. Ja šīs zāles neiedarbosies pietiekami labi, tad poliartikulāra juvenīla idiopātiska ārstēšanai pacientiem dos Hefiya.

Ar entezītu saistīts artrīts

Ar entezītu saistīts artrīts ir iekaisīga locītavu un saišu un kaulu savienojumu vietu slimība.

Hefiya tiek lietots ar entezītu saistīta artrīta ārstēšanai bērniem un pusaudžiem 6–17 gadu vecumā. Pacientiem vispirms var tikt nozīmētas citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, pacientiem tiks nozīmēts Hefiya, lai ārstētu ar entezītu saistītu artrītu.

Perēkļainā psoriāze bērniem

Perēkļainā psoriāze ir ādas iekaisuma stāvoklis, kam raksturīgi sārti, plēkšņaini, sabiezējuši ādas plankumi, kas pārklāti ar sudraboti baltām zvīņām. Perēkļainā psoriāze var skart arī nagus, tos sadrupinot, padarot biezus un atdalot no naga gultnes, kas var būt sāpīgi. Tiek uzskatīts, ka psoriāzi izraisa organisma imūnās sistēmas problēma, kas rada pastiprinātu ādas šūnu veidošanos.

Hefiya izmanto, lai ārstētu smagu perēkļaino psoriāzi bērniem un pusaudžiem vecumā no 4 līdz 17 gadiem, kuriem uz ādas lietotās zāles un apstrāde ar UV stariem nav devusi gaidīto rezultātu vai nav piemērota.

Krona slimība bērniem

Krona slimība ir iekaisīga zarnu slimība.

Hefiya lieto, lai ārstētu vidēji smagu vai smagu Krona slimību bērniem un pusaudžiem vecumā no 6-17 gadiem.

Jūsu bērnam vispirms var dot citas zāles. Ja šīs zāles neiedarbosies pietiekami labi, Jūsu bērnam parakstīs Hefiya, lai mazinātu viņa/viņas slimības pazīmes un simptomus.

Neinfekciozs uveīts bērniem

Neinfekciozs uveīts ir iekaisīga rakstura slimība, kas bojā noteiktas acs daļas. Šis iekaisums var pasliktināt redzi un/vai radīt plankumus acī (melnus punktus vai smalkas līnijas, kas kustas redzes laukā). Hefiya samazina šo iekaisumu.

Hefiya tiek lietots, lai ārstētu bērnus no 2 gadu vecuma, kuriem ir hronisks neinfekciozs uveīts kopā ar acs priekšējās daļas iekaisumu.

Jūsu bērnam vispirms var dot citas zāles. Ja šīs zāles neiedarbosies pietiekami labi, Jūsu bērnam parakstīs Hefiya, lai mazinātu viņa/viņas slimības pazīmes un simptomus.

2. Kas Jums jāzina pirms Hefiya lietošanas Jūsu bērnam

Nelietojiet Hefiya šādos gadījumos

- Ja Jūsu bērnam ir alerģija pret adalimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jūsu bērnam ir smaga infekcija, arī tuberkuloze, sepse (asins saindēšanās) vai cita oportūnistiska infekcija (neparasta infekcija, kas saistīta ar novājinātu imūnsistēmu). Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jūsu bērnam ir infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, nogurums, bojāti zobi (skatīt "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").
- Ja Jūsu bērnam ir vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jūsu bērnam ir bijušas vai ir nopietnas problēmas ar sirdi (skatīt "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Hefiya lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Alerģiska reakcija

- Ja Jūsu bērnam ir alerģiskas reakcijas ar tādiem simptomiem kā, piemēram, spiedoša sajūta krūškurvī, apgrūtināta elpošana, reibonis, pietūkums vai izsitumi, vairs neinjicējiet Hefiya un nekavējoties konsultējieties ar Jūsu ārstu, jo retos gadījumos šīs reakcijas var būt dzīvībai bīstamas.

Infekcijas

- Ja Jūsu bērnam ir infekcija, arī ilgstoša vai lokāla (piemēram, apakšstilba čūla), konsultējieties ar savu ārstu pirms Hefiya lietošanas. Ja šaubāties, vērsieties pie sava ārsta.
- Jūsu bērns var vieglāk iegūt infekciju, kamēr viņš/viņa ārstējas ar Hefiya. Šis risks var paaugstināties, ja Jūsu bērnam ir pavājināta plaušu funkcija. Šīs infekcijas var būt smagas, un tās var būt, piemēram, tuberkuloze, vīrusu, sēnīšu, parazītu vai baktēriju, vai citu neparastu infekciozu organismu izraisītas infekcijas un sepse (asins saindēšanās).
- Retos gadījumos šīs infekcijas var būt dzīvībai bīstamas. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jūsu bērnam rodas tādi simptomi kā drudzis, brūces, nogurums vai bojāti zobi. Jūsu ārsts var ieteikt uz laiku pārtraukt Hefiya lietošanu.

Tuberkuloze (TB)

- Tā kā pacientiem, kas ārstējās ar adalimumabu, bijuši saslimšanas gadījumi ar tuberkulozi, Jūsu ārsts pirms ārstēšanas ar Hefiya pārbaudīs, vai Jūsu bērnam nav tuberkulozes pazīmes vai simptomi. Pārbaude ietvers medicīnisku novērtēšanu, kas ietver pilnu Jūsu bērna slimību vēstures ievākšanu un sijājošus izmeklējumus (piemēram, krūšu daļas rentgenuzņēmumu un tuberkulīna testu). Pārbaudes veikšana un rezultāti jāieraksta Jūsu bērna Pacienta atgādinājuma kartītē. Ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jūsu bērnam kādreiz ir bijusi tuberkuloze vai ja viņš/viņa ir bijis/bijusi ciešā kontaktā ar kādu, kuram bijusi tuberkuloze. Ārstēšanas laikā var rasties tuberkuloze, pat ja Jūsu bērns jau ir saņēmis profilaktisku prettuberkulozes terapiju. Ja tuberkulozes simptomi (pastāvīgs klepus, ķermeņa masas samazināšanās, enerģijas trūkums, viegls drudzis) vai jebkura cita infekcija rodas ārstēšanas laikā vai pēc tās, nekavējoties pastāstiet par to ārstam.

Ceļojot iegūta/periodiska infekcija

- Pastāstiet ārstam, ja Jūsu bērns ir dzīvojis vai ceļojis apvidos, kur sēnīšu infekcijas, piemēram, histoplazmoze, kokcidioidomikoze vai blastomikoze, ir ļoti bieži sastopamas.
- Pastāstiet ārstam, ja Jūsu bērnam ir bijušas periodiskas infekcijas vai citi stāvokļi, kas paaugstina infekcijas risku.

B hepatīta vīruss

- Pastāstiet ārstam, ja Jūsu bērns ir B hepatīta vīrusa (HBV) nēsātājs, ja viņam / viņai ir aktīva HBV infekcija vai domājat, ka viņam/viņai ir risks inficēties ar HBV. Jūsu ārstam ir jāveic Jūsu bērnam HBV tests. Adalimumabs var no jauna aktivēt HBV infekciju cilvēkiem, kuri ir šī vīrusa nēsātāji. Dažos gadījumos, īpaši ja Jūsu bērns lieto citas zāles, kas nomāc imūno sistēmu, HBV infekcijas reaktivācija var apdraudēt dzīvību.

Operācijas vai stomatoloģiskas procedūras

- Ja Jūsu bērnam paredzētas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras, pastāstiet ārstam, ka Jūsu bērns saņem Hefiya. Jūsu ārsts var ieteikt uz laiku pārtraukt Hefiya lietošanu.

Demielinizējoša slimība

- Ja Jūsu bērnam ir vai attīstās demielinizējoša slimība (slimība, kas skar izolējošo slāni ap nerviem, piemēram, multiplā skleroze), ārsts izlems, vai viņš/viņa var lietot vai turpināt lietot Hefiya. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jūsu bērnam attīstās tādi simptomi kā redzes izmaiņas, nespēks kājās vai rokās, nejutīgums vai tirpšana kādā ķermeņa daļā.

Vakcīnas

- Noteiktas vakcīnas satur dzīvus, taču novājinātus slimību izraisošus baktēriju vai vīrusu veidus, un infekciju izraisīšanas dēļ vakcīnas nedrīkst lietot, kamēr ārstējaties ar Hefiya. Konsultējieties ar ārstu pirms Jūsu bērns saņem jebkuru vakcīnu. Bērniem pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Hefiya, ja iespējams, jābūt vakcinētiem ar visām vakcīnām, kas viņu vecumam paredzētas vakcinācijas kalendārā.
  Ja Jūsu bērns saņem Hefiya savas grūtniecības laikā, viņas mazulim var būt paaugstināts risks iegūt infekciju apmēram piecus mēnešus pēc pēdējās devas, ko viņa ir saņēmusi grūtniecības laikā. Ir svarīgi pastāstīt viņas mazuļa ārstam un citiem veselības aprūpes speciālistiem par to, ka Jūsu meita grūtniecības laikā ir lietojusi Hefiya, lai viņi var pieņemt lēmumu, kad viņas mazulim ir jāsaņem jebkāda vakcīna.

Sirds mazspēja

- Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jūsu bērnam ir bijušas vai ir nopietnas sirds problēmas. Ja Jūsu bērnam ir viegla sirds mazspēja un viņs tiek ārstēts ar Hefiya, Jūsu ārstam rūpīgi jāuzrauga sirds mazspējas gaita. Ja Jūsu bērnam rodas jauni vai pastiprinās sirds mazspējas simptomi (piemēram, aizdusa, kāju pietūkums), nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana vai bālums

- Dažiem pacientiem organisms var neveidot pietiekami daudz asins šūnu, kas cīnās pret infekcijām vai palīdz apturēt asiņošanu. Ja Jūsu bērnam sākas drudzis, kas nepāriet, vai ja viņam/viņai viegli rodas zilumi vai sākas asiņošana, vai arī Jūsu bērns ir ļoti bāls, nekavējoties pasakiet to ārstam. Ārsts var izlemt pārtraukt ārstēšanu.

Vēzis

- Bijuši ļoti reti noteikta vēža veida rašanās gadījumi bērniem un pieaugušiem pacientiem, kuri lietojuši adalimumabu vai citus TNFα blokatorus. Cilvēkiem, kuriem ir smagāks reimatoīdais artrīts jau ilgstoši, var būt lielāks vidējais risks saslimt ar limfomu un leikozi (vēžiem, kas ietekmē asins šūnas un kaulu smadzenes). Ja Jūsu bērns lieto Hefiya, tad limfomas, leikozes un cita veida vēža attīstības risks var paaugstināties. Retos gadījumos pacientiem, kuri lietojuši adalimumabu, tika novērota specifiska, smagas formas limfoma. Daži no šiem pacientiem tika ārstēti arī ar zālēm azatioprīnu vai merkaptopurīnu. Pastāstiet savam ārstam, ja Jūsu bērns lieto azatioprīnu vai merkaptopurīnu kopā ar Hefiya.
- Pacientiem, kuri lietojuši adalimumabu, novēroti nemelanomas ādas vēža gadījumi. Ja terapijas laikā vai pēc tam rodas jaunas ādas bojājumu zonas vai ja mainās esošo bojājumu pazīmes vai zonas, pasakiet to savam ārstam.
- Ar citu TNFα blokatoru ārstētiem pacientiem ar specifiska veida plaušu slimību, ko sauc par hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), bijuši cita vēža, ne limfomas gadījumi. Ja Jūsu bērnam ir HOPS vai Jūsu bērns ir liels smēķētājs, Jums jāapspriež ar ārstu, vai ārstēšana ar TNFα blokatoru ir piemērota.

Autoimūnas slimības

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

Citas zāles un Hefiya

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lieto, pēdējā laikā ir lietojis vai varētu lietot Jūsu bērns.

Hefiya var lietot vienlaicīgi ar metotreksātu vai zināmiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (sulfasalazīns, hidroksihlorohīns, leflunomīds un injicējamie zelta preparāti), kortikosteroīdiem vai pretsāpju līdzekļiem, arī nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem.

Jūsu bērns nedrīkst lietot Hefiya kopā ar zālēm, kas satur aktīvo vielu anakinru vai abataceptu, jo paaugstinās nopietnu infekciju attīstības risks. Gan adalimumaba, gan cita TNF-antagonista lietošana kombinācijā ar anakinru un abataceptu nav ieteicama tāpēc, ka iespējams paaugstināts risks infekciju, arī nopietnu infekciju attīstībai un citu veidu iespējamai farmakoloģiskai mijiedarbībai. Ja Jums ir jautājumi, lūdzu, uzdodiet tos ārstam.

Grūtniecība un barošana ar krūti

- Jūsu bērnam ieteicams apsvērt piemērota pretapaugļošanās līdzekļa lietošanu, lai novērstu grūtniecību, un tā lietošana būtu jāturpina vismaz 5 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar Hefiya.
- Ja Jūsu bērnam ir iestājusies grūtniecība, ja viņa domā, ka varētu būt iestājusies grūtniecība, vai plāno grūtniecību, konsultējieties ar viņas ārstu par šo zāļu lietošanu.
- Hefiya grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja tas ir nepieciešams.
- Saskaņā ar grūtniecības pētījumu, iedzimtu defektu risks gadījumos, kad mātes grūtniecības laikā bija saņēmušas adalimumabu, nepārsniedza risku, kāds bija tad, ja mātes ar to pašu slimību adalimumabu nesaņēma.
- Hefiya drīkst lietot barošanas ar krūti periodā.
- Ja Jūsu bērns saņem Hefiya savas grūtniecības laikā, viņas mazulim var būt paaugstināts risks iegūt infekciju.
- Pirms Jūsu meitas mazulis saņem jebkādu vakcīnu (plašāku informāciju par vakcīnām skatīt punktā "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā"), ir svarīgi pastāstīt viņas mazuļa ārstam un citiem veselības aprūpes speciālistiem par to, ka grūtniecības laikā meita ir lietojusi Hefiya.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Hefiya var būt neliela ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekli, braukt ar velosipēdu vai apkalpot mehānismus. Pēc Hefiya lietošanas iespējama telpas rotēšanas sajūta (reibonis) un redzes traucējumi.

Hefiya satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) uz 0,2 ml devu, būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā lietot Hefiya

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

Hefiya ieteicamās devas katrai apstiprinātajai indikācijai ir norādītas turpmāk tabulā. Ja Jums nepieciešama cita deva, ārsts var nozīmēt cita stipruma Hefiya.

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts		
Vecums vai ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Bērni no 2 gadu vecuma, pusaudži un pieaugušie, kuru ķermeņa masa ir 30 kg vai vairāk	40 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams
Bērni no 2 gadu vecuma un pusaudži , kuru ķermeņa masa irno 10 kg līdz mazāk par 30 kg	20 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams

Ar entezītu saistīts artrīts		
Vecums vai ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Bērni no 6 gadu vecuma, pusaudži un pieaugušie, kuru ķermeņa masa ir 30 kg vai vairāk	40 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams
Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži, kuru ķermeņa masa ir no 15 kg līdz mazāk par 30 kg	20 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams

Perēkļainā psoriāze bērniem		
Vecums vai ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Bērni un pusaudži no 4 līdz 17 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir 30 kg vai vairāk	Sākumdeva ir 40 mg, pēc vienas nedēļas vēl 40 mg. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams
Bērni un pusaudži no 4 līdz 17 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir no 15 kg līdz mazāk par 30 kg	Sākumdeva ir 20 mg, pēc vienas nedēļas vēl 20 mg. Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams

Krona slimība bērniem		
Vecums vai ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Bērni un pusaudži no 6 līdz 17 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir 40 kg vai vairāk	Sākumdeva ir 80 mg, pēc tam 40 mg, sākot pēc divām nedēļām. Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, Jūsu ārsts var parakstīt 160 mg sākumdevu, tad 80 mg pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Ja šī deva neiedarbojas pietiekami labi, Jūsu bērna ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.
Bērni un pusaudži no 6 līdz 17 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir mazāk par 40 kg	Sākumdeva ir 40 mg, pēc tam 20 mg katru otro nedēļu, sākot pēc divām nedēļām. Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, ārsts var parakstīt 80 mg sākumdevu un pēc tam 40 mg, sākot pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.	Ja šī deva neiedarbojas pietiekami labi, Jūsu bērna ārsts var palielināt devu ievadīšanas biežumu līdz 20 mg katru nedēļu.

Neinfekciozs uveīts bērniem		
Vecums vai ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Bērni un pusaudži no 2 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir 30 kg vai vairāk	40 mg katru otro nedēļu	Jūsu ārsts var nozīmēt arī 80 mg sākumdevu, kas var tikt lietota vienu nedēļu pirms parasto devu (40 mg katru otro nedēļu) lietošanas uzsākšanas. Hefiya ieteicams lietot kombinācijā ar metotreksātu.
Bērni un pusaudži no 2 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir mazāk par 30 kg	20 mg katru otro nedēļu	Jūsu ārsts var nozīmēt arī 40 mg sākumdevu, kas var tikt lietota vienu nedēļu pirms parasto devu (20 mg katru otro nedēļu) lietošanas uzsākšanas. Hefiya ieteicams lietot kombinācijā ar metotreksātu.

Lietošanas metode un ievadīšanas veids

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

Sīkāki norādījumi par to, kā injicēt Hefiya, ir 7. punktā "**Norādījumi par lietošanu**".

Ja esat lietojis Hefiya vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat injicējis Hefiya biežāk, nekā noteikts, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu un paskaidrojiet, ka Jūsu bērns ir saņēmis vairāk nekā vajadzīgs. Vienmēr ņemiet līdzi zāļu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis lietot Hefiya

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

Ja pārtraucat lietot Hefiya

Lēmums par Hefiya lietošanas pārtraukšanu ir jāapspriež ar Jūsu bērna ārstu. Pēc lietošanas 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 4 vai vairāk mēnešus pēc pēdējās Hefiya injekcijas.

Nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību, ja pamanāt kādu no šīm alerģiskas reakcijas vai sirds mazspējas pazīmēm

- izteikti izsitumi, nātrene;
- pietūkusi seja, plaukstas, pēdas;
- apgrūtināta elpošana, rīšana;
- aizdusa slodzes laikā vai atguļoties vai pēdu pietūkums.

Iespējami drīz konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums ir:

- infekcijas pazīmes un simptomi - drudzis, slikta dūša, brūces, bojāti zobi, dedzinoša sajūta urinējot, vājums vai nogurums, vai klepus;
- tādi nervu darbības traucējumu simptomi kā tirpšana, nejutīgums, redzes dubultošanās vai roku vai kāju vājums;
- tādas ādas vēža pazīmes kā uztūkums vai vaļējs jēlums, kas nedzīst;
- pazīmes un simptomi, kas liecina par asins sastāva pārmaiņām, piemēram, nepārejošs drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums.

Tālāk nosauktie simptomi novēroti adalimumaba lietošanas gadījumā:

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

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

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 infekcijas;
- mutes dobuma infekcijas (tai skaitā zobu infekcijas un aukstumpumpas);
- dzimumceļu infekcijas;
- urīnceļu infekcijas;
- sēnīšinfekcijas;
- locītavu infekcijas;
- labdabīgi audzēji;
- ādas vēzis;
- alerģiskas reakcijas (tai skaitā sezonāla alerģija);
- dehidratācija;
- garastāvokļa pārmaiņas (tai skaitā depresija);
- trauksme;
- grūtības aizmigt;
- jušanas traucējumi, piemēram, tirpšana, durstīšanas sajūta vai nejutība;
- migrēna;
- nervu saknīšu nospieduma simptomi (tai skaitā muguras lejasdaļas sāpes un kāju sāpes);
- redzes traucējumi;
- acu iekaisums;
- plakstiņu iekaisums un acu pietūkums;
- reibonis (telpas rotēšanas sajūta);
- sajūta, ka sirds darbojas ļoti ātri;
- augsts asinsspiediens;
- pietvīkums;
- hematoma (blīvs pietūkums ar recekļainām 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 (šķidruma uzkrāšanās ķermenī, kuras dēļ pietūkst audi);
- drudzis;
- trombocītu skaita mazināšanās asinīs ar paaugstinātu asiņošanas vai asinsizplūdumu risku;
- dzīšanas traucējumi.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- neparastas infekcijas (tai skaitā tuberkuloze un citas infekcijas), kas rodas, ja samazināta organisma pretošanās spēja slimībai);
- neiroloģiskas infekcijas (tai skaitā vīrusu meningīts);
- acu infekcijas;

- bakteriālas infekcijas;
- divertikulīts (resno zarnu iekaisums un infekcija);
- vēzis, piemēram, vēzis, kas skar limfātisko sistēmu (limfoma), un melanoma (ādas vēža paveids);
- imūni traucējumi, kas var skart plaušas, ādu un limfmezglus (visbiežāk izpaužas kā stāvoklis, ko sauc par sarkoidozi);
- vaskulīts (iekaisums asinsvados);
- trīce (drebēšana);
- neiropātija (nervu bojājums);
- insults;
- dzirdes zudums, džinkstēšana;
- neregulāra sirdsdarbība, piemēram, sirds pārsitieni;
- sirdsdarbības traucējumi, kuru rezultātā var rasties elpas trūkums vai potīšu pietūkums;
- sirdslēkme;
- maisiņš lielas artērijas sieniņā, vēnas iekaisums un trombs, asinsvada aizsprostošanās;
- plaušu slimības, kas izraisa elpas trūkumu (tai skaitā iekaisums);
- plaušu embolija (aizsprostojums plaušu artērijā);
- izsvīdums pleiras telpā (pārmērīga šķidruma uzkrāšanās pleiras dobumā);
- aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas rada smagas sāpes vēderā un mugurā;
- rīšanas traucējumi;
- sejas tūska (pietūkums);
- žultspūšļa iekaisums, žultsakmeņi;
- aknu aptaukošanās (tauku uzkrāšanās aknu šūnās);
- svīšana naktīs;
- rēta;
- patoloģiska muskuļu noārdīšanās;
- sistēmiska sarkanā vilkēde (imūnsistēmas darbības traucējums ar ādas, sirds, plaušu, locītavu un citu orgānu sistēmu iekaisumu);
- 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, redzes nerva iekaisums un *Guillain-Barré* sindroms, stāvoklis, kas var izraisīt muskuļu vājumu, dīvainas sajūtas, tirpšanu rokās un ķermeņa augšdaļā);
- sirdsdarbības apstāšanās;
- plaušu fibroze (rētošanās plaušās);
- zarnu plīsums (caurums zarnu sieniņā);
- hepatīts (aknu iekaisums);
- B hepatīta infekcijas reaktivācija;
- autoimūnais hepatīts (aknu iekaisums, ko izraisījusi paša organisma imūnā sistēma);
- ādas vaskulīts (asinsvadu iekaisums ādā);
- Stīvensa-Džonsona sindroms (dzīvību apdraudoša reakcija ar gripai līdzīgiem simptomiem un tulznainiem izsitumiem);
- sejas tūska (pietūkums), kas saistīta ar alerģiskām reakcijām;
- *erythema multiforme* (iekaisuši ādas izsitumi);
- sarkanajai vilkēdei līdzīgs sindroms;
- angioedēma (lokāls ādas pietūkums);
- lihenoīda 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);
- Merkela šūnu karcinoma (ādas vēža paveids);
- Kaposi sarkoma – rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kaposi sarkoma visbiežāk parādās kā purpursarkani bojājumi uz ādas;
- aknu mazspēja;
- stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu, pasliktināšanās (kad izsitumiem uz ādas pievienojas muskuļu vājums);
- ķermeņa masas pieaugums (vairumam pacientu ķermeņa masas pieaugums bija neliels).

Dažām adalimumaba lietotājiem novērotajām blakusparādībām nav simptomu, un tās var atklāt, tikai veicot asins analīzes. Šādas blakusparādības:

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk nekā 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 kalcija līmenis asinīs;
- zems fosfāta līmenis asinīs;
- augsts cukura līmenis asinīs;
- augsts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs;
- autoantivielas asinīs;
- zems kālija līmenis asinīs.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- paaugstināts bilirubīna līmenis (asinsanalīzes par aknām).

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

- mazs leikocītu, eritrocītu un trombocītu skaits asinīs.

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.
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 Hefiya

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes/blistera/kastītes pēc "EXP". 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

Vajadzības gadījumā (piemēram, ceļojot), Hefiya var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) ne ilgāk kā 42 dienas, noteikti sargājot no gaismas. Tiklīdz pilnšļirce izņemta no ledusskapja uzglabāšanai istabas temperatūrā, tā **jāizlieto ne vēlāk kā pēc 42 dienām vai jāiznīcina** – pat tādā gadījumā, ja vēlāk atlikta atpakaļ ledusskapī. Jums ir jāpieraksta datums, kad pilnšļirce pirmoreiz izņemta no ledusskapja, un datums, pēc kura tā jāiznīcina.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Hefiya satur

- Aktīvā viela ir adalimumabs. Katra pilnšļirce satur 20 mg adalimumaba 0,2 ml šķīduma.
- Pārējās sastāvdaļas ir adipīnskābe, mannīts (E 421), polisorbāts 80 (E 433), sālsskābe (E 507), nātrija hidroksīds (E 524) un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu "Hefiya satur nātriju").

Hefiya ārējais izskats un iepakojums

Hefiya 20 mg šķīdums injekcijām (injekcijai) pilnšļircē lietošanai bērniem tiek piegādāts kā 0,2 ml dzidra līdz viegli opalescējoša, bezkrāsaina vai mazliet iedzeltena šķīduma.

Hefiya tiek piegādāts vienreizlietojamā šļircē no dzidra I tipa stikla ar nerūsošā tērauda 29. izmēra adatu ar ielokiem pirkstiem, ar adatas uzgali no gumijas (termoplastikas elastomērs) un plastmasas virzuļa kātu, tā satur 0,2 ml šķīduma.

Hefiya pilnšļirces iepakotas kārbās pa 2 pilnšļircēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.
Hefiya ir pieejams pilnšļircēs un pildspalvveida pilnšļircēs.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

Ražotājs

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Austrija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austrija

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

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Tel: +420 234 142 222

Danmark/Norge/Ísland/Sverige
Sandoz A/S
Tlf./Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Deutschland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España
Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France
Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska
Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország
Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 99644126

Nederland
Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska
Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România
Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia
Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Slovenija
Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

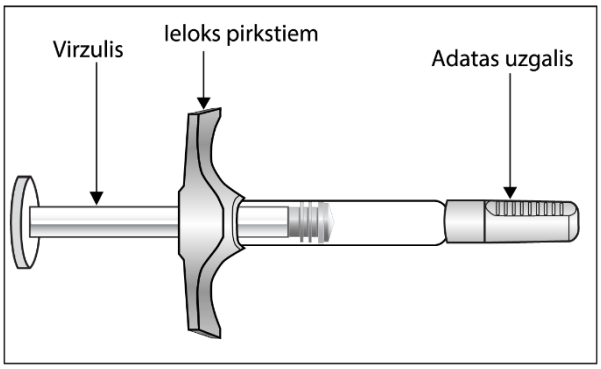
Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu.

7. Norādījumi par lietošanu

Lai izvairītos no iespējamām infekcijām un lai zāles visādā ziņā lietotu pareizi, ir svarīgi ievērot šos norādījumus.

Pirms Hefiya injicēšanas noteikti jāizlasa šie norādījumi par lietošanu, tie jāievēro un jāizpilda. Veselības aprūpes speciālista uzdevums – pirms Jūsu patstāvīgās injicēšanas pirmoreiz – ir parādīt, kā pareizi sagatavot un injicēt Hefiya, izmantojot vienas devas pilnšļirci. Jautājumu gadījumā apspriedieties ar savu veselības aprūpes speciālistu.

Hefiya vienreizlietojamā pilnšļirce



A attēls. Hefiya vienreizlietojamā pilnšļirce

Jums svarīgi faktori:

- pilnšļirci **nelietot**, ja ārējā iepakojuma aizdare ir saplēsta, jo tad šļirces lietošana var izrādīties nedroša;
- kārbu **neatvērt** pirms gatavības izmantot Hefiya pilnšļirci;
- pilnšļirci **nekad neatstāt** bez uzraudzības vietā, kur to varētu aiztikt citi cilvēki;
- šļirci **nelietot**, ja pēc nomešanas zemē tā izskatās bojāta vai ja zemē to nometāt ar noņemtu adatas uzgali;
- adatas uzgali **nenoņemt** ātrāk kā tikai tieši pirms injicēšanas;
- uzmanīties un adatas aizsargmehānisma spārniņiem **nepieskarties** pirms lietošanas. Ja tiem pieskaras, tad adatas aizsargmehānisms var aktivizēties par ātru. Pirkstu ieloku **nenoņemt** pirms injicēšanas;
- lai injekcija būtu patīkamāka, Hefiya injicēt 15–30 minūtes pēc izņemšanas no ledusskapja;
- izmantoto šļirci izmest uzreiz pēc izmantošanas. **Šļirci nedrīkst izmantot atkārtoti.** Skatīt **"4. Izmantoto šļirču izmešana"** šo lietošanas norādījumu beigu daļā;
- konsultējieties ar savu veselības aprūpes speciālistu vai medmāsu par atbilstošas injekcijas vietas izvēli un injekcijas tehniku, ja Jums ir nepietiekams svars vai ja Jūs veicat injekciju bērnam.

Kā jāuzglabā Hefiya vienas devas pilnšļirce?

- Uzglabājiet **Hefiya** pilnšļirces oriģinālajā kārbā, lai pasargātu no gaismas.
- Kārba ar pilnšļircēm jāuzglabā ledusskapī 2–8 °C temperatūrā.
- Ja nepieciešams (piemēram, ja Jūs ceļojat), pilnšļirces var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) līdz pat 42 dienām.
- Izmetiet pilnšļirces, ja tās tika uzglabātas istabas temperatūrā ilgāk par 42 dienām.
- Jums jāpieraksta datums, kad pilnšļirce pirmoreiz izņemta no ledusskapja, un datums, pēc kura tā jāiznīcina.
- Pilnšļirces **nedrīkst uzglabāt** ļoti lielā karstumā vai aukstumā.
- Pilnšļirces **nedrīkst sasaldēt**.
- **Nelietojiet** pilnšļirces pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma vai šļirces etiķetes. Ja pilnšļirces derīguma termiņš ir beidzies, aizgādājiet visu iepakojumu atpakaļ uz aptieku.

Hefiya un visas zāles uzglabāt bērniem nepieejamā vietā.

Kas nepieciešams injicēšanai?

Uz tīras, līdzenas virsmas nolieciet šeit nosauktos priekšmetus.
Pilnšļirču iepakojuma kārbā ir:

- 2 Hefiya pilnšļirces (skatīt ***A attēlu***). Katra pilnšļirce satur 20 mg/0,2 ml adalimumaba.

Hefiya pilnšļirču iepakojuma kārbā neatrodas (skatīt ***B attēlu***):

- spirta salvete,
- vates plāksnīte vai marles gabaliņš,
- asiem priekšmetiem paredzēts atkritumu konteiners. Skatīt **"4. Izmantoto šļirču izmešana"** šo lietošanas norādījumu beigu daļā,
- pārsējs.

B attēls. Priekšmeti, kuru nav iepakojuma kārbā

Šļirces sagatavošana

- Lai injekcija būtu patīkamāka, no ledusskapja izņemiet pilnšļirci un apmēram 15–30 minūtes atstājiet uz darba virsmas, lai sasilst līdz istabas temperatūrai.
- Izņemiet pilnšļirci no iepakojuma kārbas un aplūkojiet to. Šķīdumam jābūt gan bezkrāsainam vai mazliet iedzeltenam, gan dzidram līdz viegli opalescējošam. Ja pamanāt daļiņas un/vai krāsas maiņu, tad nelietojiet. Ja šķīduma izskats Jums rada bažas, sazinieties ar farmaceitu un lūdziet palīdzību.
- **Nelietojiet** pilnšļirci, ja tā ir salauzta. Aizgādājiet visu iepakojumu atpakaļ uz aptieku.
- Aplūkojiet uz pilnšļirces norādīto derīguma termiņu (EXP). Nelietojiet pilnšļirci, ja derīguma termiņš ir beidzies.

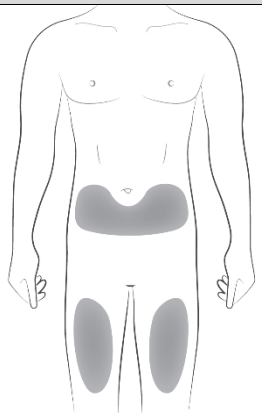
Ja pilnšļirce neiztur kādu no iepriekš uzskaitītajām pārbaudēm, sazinieties ar farmaceitu.

1. Injekcijas vietas izvēle:

Injekcijas vieta ir ķermeņa daļa, kurā Jūs veiksiet injekciju ar **Hefiya** pilnšļirci.

- Ieteicamā vieta injicēšanai ir augšstilbu priekšdaļa. Varat injicēt arī vēdera lejasdaļā, taču nedrīkst injicēt 5 cm zonā apkārt nabai (vēdera pogai) (skatīt ***C attēlu***).
- Katru reizi, kad ievadāt injekciju, izvēlieties citu vietu.
- **Neinjicējiet** zonās, kur āda ir vārīga, ar zilumiem, apsārtusi, zvīņaina vai sabiezējusi. Izvairieties injicēt zonās, kur ir rētas vai strijas.

Psoriāzes gadījumā injekciju **nevajadzētu** ievadīt psoriāzes perēkļos.



C attēls. Injekcijas vietas izvēle

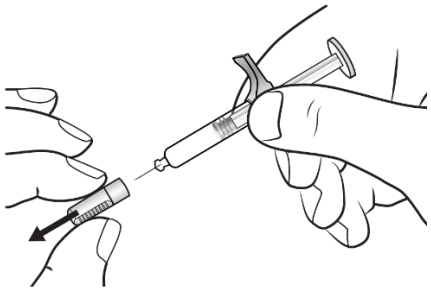
2. Injekcijas vietas notīrīšana:

- Kad esat gatavs izmantot pilnšļirci, ar ziepēm un ūdeni kārtīgi nomazgājiet rokas.
- Ar spirta salveti apļveida kustībā notīriet injekcijas vietu. Pirms injicēšanas tai jānožūst (skatīt ***D attēlu***).
- Notīrītajai vietai **nepieskarieties** pirms injekcijas veikšanas. Ļaujiet ādai nožūt pirms injicēšanas. Nežāvējiet un nepūtiet uz notīrītās vietas, lai to nosusinātu.

D attēls. Injekcijas vietas notīrīšana

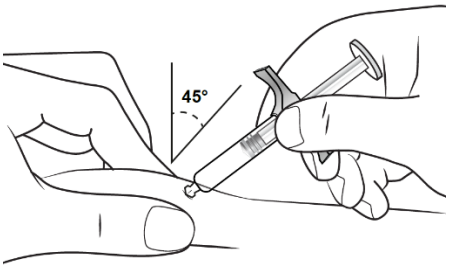
3. Injekcijas ievade:

- Lai no šļirces noņemtu adatas uzgali, paraujiet to taisnā virzienā (skatīt ***E attēlu***).
- Adatas uzgali izmetiet (iznīciniet).
- Adatas galā varētu būt redzams šķidruma piliens. Tas ir normāli.



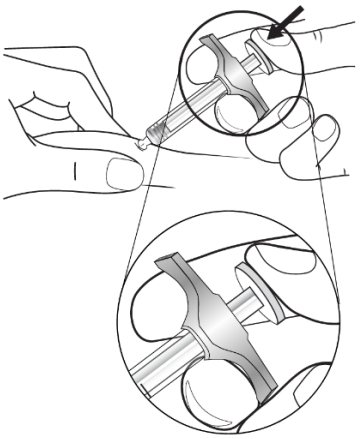
E attēls. Adatas uzgaļa noņemšana

- Uzmanīgi saspiediet ādu injicēšanas vietā (skatīt ***F attēlu***).
- Adatu ādā ievadiet **45 grādu leņķī**, kā parādīts attēlā (skatīt ***F attēlu***).



F attēls. Adatas ievade

- Vienas devas pilnšļirci turiet tā, kā tas parādīts attēlā (skatīt ***G attēlu***).
- Virzuli **lēni** spiediet **lejup tiktāl, cik tas virzās**.
- Virzuļa galviņu turiet nospiestu pavisam lejā un vienlaikus šļirci 5 sekundes noturiet vietā.
- Uzmanīgi izvelciet adatu no ādas un atlaidiet ādu. Injekcijas vietā varētu būt pilīte asiņu. Injekcijas vietai varat uzlikt vates plāksnīti vai gabaliņu marles un 10 sekundes paturēt. **Neberzējiet** injekcijas vietu. Vajadzības gadījumā uz injekcijas vietas varat pielipināt pārsēju.



G attēls. Virzuļa nospiešana

4. Izmantoto pilnšļirču izmešana:

- Izmantoto šļirci izmetiet konteinerā asu priekšmetu noglabāšanai (aizveramā, pret sacaurumošanu izturīgā tvertnē). Jūsu un citu cilvēku drošuma apsvērumu un veselības dēļ nekad nedrīkst atkārtoti izmantot ne adatas, ne izlietotās šļirces.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet savam ārstam vai farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

H attēls. Izmantotās pilnšļirces izmešana

Jautājumu gadījumā konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, kuriem ir informācija par Hefiya.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Hefiya 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
adalimumabum
40 mg/0,8 ml

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Jūsu ārsts Jums iedos arī Pacienta atgādinājuma kartīti, kas satur svarīgu informāciju par drošu lietošanu, ar ko Jums jāiepazīstas pirms Hefiya lietošanas un ārstēšanās laikā ar Hefiya. Glabājiet pie sevis šo Pacienta atgādinājuma kartīti ārstēšanās laikā un 4 mēnešus pēc pēdējās Jums (vai Jūsu bērnam) ievadītās Hefiya injekcijas.
- 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 Hefiya un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Hefiya lietošanas
3. Kā lietot Hefiya
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Hefiya
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Norādījumi par lietošanu

1. Kas ir Hefiya un kādam nolūkam to lieto

Hefiya satur aktīvo vielu adalimumabu, zāles, kas iedarbojas uz organisma imūno (aizsardzības) sistēmu.

Hefiya paredzēts turpmāk minēto iekaisuma slimību ārstēšanai:
- reimatoīdais artrīts,
- poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts,
- ar entezītu saistīts artrīts,
- ankilozējošais spondilīts,
- aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējošā spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma,
- psoriātiskais artrīts,
- psoriāze,
- *hidradenitis suppurativa*,
- Krona slimība,
- čūlainais kolīts un
- neinfekciozs uveīts.

Hefiya aktīvā viela, adalimumabs, ir cilvēka monoklonālā antiviela. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas saistās pie noteikta mērķa.

Adalimumaba mērķis ir cita olbaltumviela, ko sauc par audzēja nekrozes faktoru (*tumour necrosis factor*, TNFα), kura līmenis ir paaugstināts iepriekš minēto iekaisuma slimību gadījumā. Piesaistoties TNFα, Hefiya bloķē tā darbību un mazina iekaisuma procesu šo slimību gadījumā.

<u>Reimatoīdais artrīts</u>

Reimatoīdais artrīts ir iekaisīga locītavu slimība.

Hefiya lieto, lai ārstētu reimatoīdo artrītu pieaugušajiem. Ja Jums ir vidējas vai smagas pakāpes aktīvs reimatoīdais artrīts, Jums vispirms būtu jālieto citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja šīs zāles neiedarbojas pietiekami labi, lai ārstētu Jūsu reimatoīdo artrītu, Jums tiks dots Hefiya.

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

Hefiya var aizkavēt slimības izraisīto locītavu skrimšļu un kaulu bojājumu attīstību un uzlabot locītavu fizikālās funkcijas.

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

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts un ar entezītu saistīts artrīts

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts un ar entezītu saistīts artrīts ir locītavu iekaisuma slimības, kas parasti pirmoreiz parādās bērnībā.

Hefiya lieto, lai ārstētu poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu bērniem un pusaudžiem vecumā no 2 līdz 17 gadiem un ar entezītu saistīta artrīta ārstēšanai bērniem un pusaudžiem 6–17 gadu vecumā. Vispirms pacientiem var dot citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksātu. Ja šīs zāles neiedarbosies pietiekami labi, tad poliartikulāra juvenīla idiopātiska artrīta vai ar entezītu saistīta artrīta ārstēšanai pacientiem dos Hefiya.

Ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējošā spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma

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

Hefiya lieto pieaugušajiem, lai ārstētu šos stāvokļus. Ja Jums ir ankilozējošais spondilīts vai aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējošā spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma, vispirms Jūs saņemsiet citas zāles. Ja šīs zāles neiedarbosies pietiekami labi, Jums dos Hefiya, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

Perēkļainā psoriāze pieaugušajiem un bērniem

Perēkļainā psoriāze ir ādas iekaisuma stāvoklis, kam raksturīgi sārti, plēkšņaini, sabiezējuši ādas plankumi, kas pārklāti ar sudraboti baltām zvīņām. Perēkļainā psoriāze var skart arī nagus, tos sadrupinot, padarot biezus un atdalot no naga gultnes, kas var būt sāpīgi. Tiek uzskatīts, ka psoriāzi izraisa organisma imūnās sistēmas problēma, kas rada pastiprinātu ādas šūnu veidošanos.

Hefiya lieto, lai ārstētu vidēji smagu vai smagu perēkļaino psoriāzi pieaugušajiem. Hefiya izmanto, lai ārstētu smagu perēkļaino psoriāzi bērniem un pusaudžiem vecumā no 4 līdz 17 gadiem, kuriem uz ādas lietotās zāles un apstrāde ar UV stariem nav devusi gaidīto rezultātu vai nav piemērota.

Psoriātiskais artrīts

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

Hefiya lieto, lai ārstētu psoriātisko artrītu pieaugušajiem. Hefiya var palēnināt slimības izraisīto skrimšļa un locītavu kaulu bojāšanos un uzlabot fiziskās funkcijas.

Hidradenitis suppurativa pieaugušajiem un pusaudžiem

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

Hefiya lieto, lai ārstētu *hidradenitis suppurativa* pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma. Hefiya 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 neiedarbosies pietiekami labi, Jums dos Hefiya.

Krona slimība pieaugušajiem un bērniem

Krona slimība ir iekaisīga zarnu slimība.

Hefiya lieto, lai ārstētu Krona slimību pieaugušajiem un bērniem vecumā no 6-17 gadiem. Ja Jums ir Krona slimība, vispirms Jums dos citas zāles. Ja šīs zāles Jums neiedarbosies pietiekami labi, Jums parakstīs Hefiya, lai mazinātu Krona slimības pazīmes un simptomus.

Čūlainais kolīts pieaugušajiem un bērniem

Čūlainais kolīts ir resnās zarnas iekaisuma slimība.

Hefiya lieto, lai ārstētu vidēji smagu vai smagu čūlaino kolītu pieaugušajiem un bērniem vecumā no 6 līdz 17 gadiem. Ja Jums ir čūlainais kolīts, tad vispirms var tikt doti citi slimību mazinoši medikamenti. Ja šīs zāles neiedarbosies pietiekami labi, Jums dos Hefiya, lai mazinātu Jūsu slimības pazīmes un simptomus.

Neinfekciozs uveīts pieaugušajiem un bērniem

Neinfekciozs uveīts ir iekaisīga rakstura slimība, kas bojā noteiktas acs daļas. Šis iekaisums var pasliktināt redzi un/vai radīt plankumus acī (melnus punktus vai smalkas līnijas, kas kustas redzes laukā). Hefiya samazina šo iekaisumu.

Hefiya tiek lietots, lai ārstētu:
- pieaugušos, kuriem ir neinfekciozs uveīts kopā ar acs mugurējās daļas iekaisumu;
- bērnus no 2 gadu vecuma, kuriem ir hronisks neinfekciozs uveīts kopā ar acs priekšējās daļas iekaisumu.

2. Kas Jums jāzina pirms Hefiya lietošanas

Nelietojiet Hefiya šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret adalimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

- Ja Jums ir smaga infekcija, arī tuberkuloze, sepse (asins saindēšanās) vai cita oportūnistiska infekcija (neparasta infekcija, kas saistīta ar novājinātu imūnsistēmu). Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, nogurums, bojāti zobi (skatīt "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").

- Ja Jums ir vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir bijušas vai ir nopietnas problēmas ar sirdi (skatīt "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Hefiya lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Alerģiska reakcija

- Ja Jums ir alerģiskas reakcijas ar tādiem simptomiem kā, piemēram, spiedoša sajūta krūškurvī, apgrūtināta elpošana, reibonis, pietūkums vai izsitumi, vairs neinjicējiet Hefiya 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 Hefiya lietošanas. Ja šaubāties, vērsieties pie sava ārsta.
- Jūs varat vieglāk iegūt infekciju, kamēr ārstējaties ar Hefiya. Šis risks var paaugstināties, ja Jums ir pavājināta plaušu funkcija. Šīs infekcijas var būt smagas, un tās var būt, piemēram, tuberkuloze, vīrusu, sēnīšu, parazītu vai baktēriju, vai citu neparastu infekciozu organismu izraisītas infekcijas 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 uz laiku pārtraukt Hefiya lietošanu.

Tuberkuloze (TB)

- Tā kā pacientiem, kas ārstējās ar adalimumabu, bijuši saslimšanas gadījumi ar tuberkulozi, Jūsu ārsts pirms ārstēšanas ar Hefiya pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes pazīmes vai simptomi. Pārbaude ietvers medicīnisku novērtēšanu, kas ietver pilnu slimību vēstures ievākšanu un sijājošus izmeklējumus (piemēram, krūšu daļas rentgenuzņēmumu un tuberkulīna testu). Pārbaudes veikšana un rezultāti jāieraksta Jūsu Pacienta atgādinājuma kartītē. Ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums kādreiz ir bijusi tuberkuloze vai ja Jūs esat bijis ciešā kontaktā ar kādu, kuram bijusi tuberkuloze. Ārstēšanas laikā var rasties tuberkuloze, pat ja Jūs jau 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.

Ceļojot iegūta/periodiska infekcija

- Pastāstiet ārstam, ja Jūs esat dzīvojis vai ceļojis apvidos, kur sēnīšu infekcijas, piemēram, histoplazmoze, kokcidioidomikoze vai blastomikoze, ir bieži izplatītas.
- Pastāstiet ārstam, ja Jums bijušas periodiskas infekcijas vai citi stāvokļi, kas paaugstina infekcijas risku.

B hepatīta vīruss

- Pastāstiet ārstam, ja esat B hepatīta vīrusa (HBV) nēsātājs, ja Jums ir aktīva HBV infekcija vai domājat, ka Jums ir risks inficēties ar HBV. Jūsu ārstam ir jāveic Jums HBV tests. Adalimumabs var no jauna aktivēt HBV infekciju cilvēkiem, kuri ir šī vīrusa nēsātāji. Dažos gadījumos, īpaši ja lietojat citas zāles, kas nomāc imūno sistēmu, HBV infekcijas reaktivācija var apdraudēt dzīvību.

Vecums vairāk nekā 65 gadi

- Ja Jūs esat vecāks par 65 gadiem, tad Hefiya lietošanas laikā, Jūs varat būt vairāk uzņēmīgs pret infekcijām. Hefiya 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.

Operācijas vai stomatoloģiskas procedūras

- Ja Jums paredzētas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras, pastāstiet ārstam, ka Jūs saņemat Hefiya. Jūsu ārsts var ieteikt uz laiku pārtraukt Hefiya lietošanu.

Demielinizējoša slimība

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

Vakcīnas

- Noteiktas vakcīnas satur dzīvus, taču novājinātus slimību izraisošus baktēriju vai vīrusu veidus, un infekciju izraisīšanas dēļ vakcīnas nedrīkst lietot, kamēr ārstējaties ar Hefiya. Konsultējieties ar ārstu pirms saņemat jebkuru vakcīnu. Bērniem pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Hefiya, ja iespējams, jābūt vakcinētiem ar visām vakcīnām, kas viņu vecumam paredzētas vakcinācijas kalendārā. Ja Hefiya saņemat grūtniecības laikā, Jūsu mazulim var būt paaugstināts risks iegūt infekciju apmēram piecus mēnešus 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 Hefiya, lai viņi var pieņemt lēmumu, kad Jūsu mazulim ir jāsaņem jebkāda vakcīna.

Sirds mazspēja

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

Drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana vai bālums

- Dažiem pacientiem organisms var neveidot pietiekami daudz asins šūnu, kas cīnās pret infekcijām vai palīdz apturēt asiņošanu. Ja Jums sākas drudzis, kas nepāriet, vai ja 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 pieaugušiem pacientiem, kuri lietojuši adalimumabu vai citus TNFα blokatorus. Cilvēkiem, kuriem ir smagāks reimatoīdais artrīts jau ilgstoši, var būt lielāks vidējais risks saslimt ar limfomu un leikozi (vēžiem, kas ietekmē asins šūnas un kaulu smadzenes). Ja lietojat Hefiya, tad limfomas, leikozes un cita veida vēža attīstības risks var paaugstināties. Retos gadījumos pacientiem, kuri lietojuši adalimumabu, tika novērota specifiska, smagas formas limfoma. Daži no šiem pacientiem tika ārstēti arī ar zālēm azatioprīnu vai merkaptopurīnu. Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs lietojat azatioprīnu vai merkaptopurīnu kopā ar Hefiya.
- Pacientiem, kuri lietojuši adalimumabu, novēroti nemelanomas ādas vēža gadījumi. Ja terapijas laikā vai pēc tam rodas jaunas ādas bojājumu zonas vai ja mainās esošo bojājumu pazīmes vai zonas, pasakiet to savam ārstam.
- Ar citu TNFα 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 esat liels smēķētājs, Jums jāapspriež ar ārstu, vai ārstēšana ar TNFα blokatoru Jums ir piemērota.

Autoimūnas slimības

- Retos gadījumos ārstēšana ar Hefiya 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 Hefiya lietošanas uzsākšanas jāsaņem visas nepieciešamās vakcīnas.
- Bērniem ar poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu Hefiya nedrīkst ievadīt pirms 2 gadu vecuma.

Citas zāles un Hefiya

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

Hefiya var lietot vienlaicīgi ar metotreksātu vai zināmiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (sulfasalazīns, hidroksihlorohīns, leflunomīds un injicējamie zelta preparāti), kortikosteroīdiem vai pretsāpju līdzekļiem, arī nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem.

Hefiya nedrīkst lietot kopā ar zālēm, kas satur aktīvo vielu anakinru vai abataceptu, jo paaugstinās nopietnu infekciju attīstības risks. Gan adalimumaba, gan cita TNF-antagonista lietošana kombinācijā ar anakinru un abataceptu nav ieteicama tāpēc, ka iespējams paaugstināts risks infekciju, arī nopietnu infekciju attīstībai un citu veidu iespējamai farmakoloģiskai mijiedarbībai. 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 Hefiya.

- Ja Jums ir iestājusies grūtniecība, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu par šo zāļu lietošanu.
- Hefiya grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja tas ir nepieciešams.
- Saskaņā ar grūtniecības pētījumu, iedzimtu defektu risks gadījumos, kad mātes grūtniecības laikā bija saņēmušas adalimumabu, nepārsniedza risku, kāds bija tad, ja mātes ar to pašu slimību adalimumabu nesaņēma.
- Hefiya drīkst lietot barošanas ar krūti periodā.
- Ja Jūs saņemat Hefiya 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 Hefiya.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Hefiya satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) uz 0,8 ml devu, būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā lietot Hefiya

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

Hefiya ir pieejams kā 40 mg pildspalvveida pilnšļirce, kā arī 20 mg un 40 mg pilnšļirces, lai pacientiem ievadītu pilnu 20 mg vai 40 mg devu.

Reimatoīdais artrīts, psoriātisks artrīts, ankilozējošais spondilīts vai aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējošā spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma		
Vecums un ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Pieaugušie	Viena 40 mg deva katru otro nedēļu	Reimatoīdā artrīta gadījumā metotreksāta lietošana tiek turpināta, kamēr tiek lietots Hefiya. Ja Jūsu ārsts noteicis, ka metotreksāts nav jālieto, Hefiya var lietot vienu pašu. Ja Jums ir reimatoīdais artrīts un Jūs nesaņemat metotreksātu vienlaicīgi ar Hefiya, Jūsu ārsts var izlemt dot 40 mg Hefiya katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts		
Vecums un ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Bērni no 2 gadu vecuma, pusaudži un pieaugušie, kuru ķermeņa masa ir 30 kg vai vairāk	40 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams
Bērnino 2 gadu vecuma un pusaudži, kuru ķermeņa masa ir no 10 kg līdz mazāk par 30 kg	20 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams

Ar entezītu saistīts artrīts		
Vecums un ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Bērni no 6 gadu vecuma, pusaudži un pieaugušie, kuru ķermeņa masa ir 30 kg vai vairāk	40 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams
Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži, kuru ķermeņa masa ir no 15 kg līdz mazāk par 30 kg	20 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams

Psoriāze		
Vecums un ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Pieaugušie	Sākumdeva 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc tam pa 40 mg katru otro nedēļu, sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas ievadīšanas.	Jums jāturpina injicēt Hefiya tik ilgi, cik ārsts Jums teicis. Ja šī deva neiedarbojas pietiekami labi, Jūsu ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Perēkļainā psoriāze bērniem		
Vecums un ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Bērni un pusaudži no 4 līdz 17 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir 30 kg vai vairāk	Sākumdeva ir 40 mg, pēc vienas nedēļas vēl 40 mg. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams
Bērni un pusaudži no 4 līdz 17 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir no 15 kg līdz mazāk par 30 kg	Sākumdeva ir 20 mg, pēc vienas nedēļas vēl 20 mg. Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams

Hidradenitis suppurativa		
Vecums un ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Pieaugušie	Sākumdeva ir 160 mg deva (četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai divas 40 mg injekcijas dienā divas dienas pēc kārtas), pēc tam 80 mg deva (ievadīta divu 40 mg injekciju veidā vienā dienā) pēc divām nedēļām. Vēl pēc divām nedēļām turpināt ar 40 mg devu katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu, kā norādījis Jūsu ārsts.	Jums ir ieteicams katru dienu veikt ādas bojājumu ārēju antiseptisku apstrādi.
Pusaudži no 12 līdz 17 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir vairāk par 30 kg	Sākumdeva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot ar nākamo nedēļu.	Ja šī deva neiedarbojas 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.

Krona slimība		
Vecums un ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Pieaugušie	Sākumdeva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot pēc divām nedēļām. Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, Jūsu ārsts var parakstīt 160 mg sākumdevu (četru 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai divu 40 mg injekciju veidā dienā divas dienas pēc kārtas), tad 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Ja šī deva neiedarbojas pietiekami labi, Jūsu ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Krona slimība bērniem		
Vecums un ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Bērni un pusaudži no 6 līdz 17 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir 40 kg vai vairāk	Sākumdeva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot pēc divām nedēļām. Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, Jūsu ārsts var parakstīt 160 mg sākumdevu (četru 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai divu 40 mg injekciju veidā dienā divas dienas pēc kārtas), tad 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Ja šī deva neiedarbojas pietiekami labi, Jūsu bērna ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.
Bērni un pusaudži no 6 līdz 17 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir mazāk par 40 kg	Sākumdeva ir 40 mg, pēc tam 20 mg katru otro nedēļu, sākot pēc divām nedēļām. Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, ārsts var parakstīt 80 mg sākumdevu (divu 40 mg injekciju veidā vienā dienā) un pēc tam 40 mg, sākot pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.	Ja šī deva neiedarbojas pietiekami labi, Jūsu bērna ārsts var palielināt devu ievadīšanas biežumu līdz 20 mg katru nedēļu.

Čūlainais kolīts		
Vecums un ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Pieaugušie	Sākumdeva ir 160 mg (četru 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai divu 40 mg injekciju veidā dienā divas dienas pēc kārtas), tad 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Ja šī deva neiedarbojas pietiekami labi, Jūsu ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Čūlainais kolīts bērniem		
Vecums un ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 40 kg	Pirmā deva ir 160 mg (četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai pa divām 40 mg injekcijām dienā divas dienas pēc kārtas), pēc divām nedēļām – 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā). Pēc tam parastā deva ir 80 mg katru otro nedēļu (divas 40 mg injekcijas vienā dienā).	Pacientiem, kas lieto 80 mg katru otro nedēļu, sasniedzot 18 gadu vecumu jāturpina lietot izrakstītā deva.
Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg	Pirmā deva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc divām nedēļām – 40 mg (viena 40 mg injekcija). Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Pacientiem, kas lieto 40 mg katru otro nedēļu, sasniedzot 18 gadu vecumu jāturpina lietot izrakstītā deva.

Neinfekciozs uveīts		
Vecums un ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Pieaugušie	Sākumdeva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas), pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas.	Neinfekciozā uveīta gadījumā Hefiya lietošanas laikā var turpināt lietot kortikosteroīdus vai citas zāles, kas ietekmē imūno sistēmu. Hefiya var lietot arī vienu pašu. Jums jāturpina injicēt Hefiya tik ilgi, cik norādījis Jūsu ārsts.
Bērni un pusaudži no 2 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir 30 kg vai vairāk	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.
Bērni un pusaudži no 2 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir mazāk par 30 kg	20 mg katru otro nedēļu kombinācijā ar metotreksātu.	Jūsu ārsts var nozīmēt arī 40 mg sākumdevu, kas var tikt lietota vienu nedēļu pirms parasto devu lietošanas uzsākšanas.

Lietošanas metode un ievadīšanas veids

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

Sīkāki norādījumi par to, kā injicēt Hefiya, ir 7. punktā "**Norādījumi par lietošanu**".

Ja esat lietojis Hefiya vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat injicējis Hefiya biežāk, nekā noteikts, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu un paskaidrojiet, ka esat ievadījis vairāk, nekā vajadzīgs. Vienmēr ņemiet līdzi zāļu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis lietot Hefiya

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

Ja pārtraucat lietot Hefiya

Lēmums par Hefiya lietošanas pārtraukšanu ir jāapspriež ar ārstu. Pēc lietošanas 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 4 vai vairāk mēnešus pēc pēdējās Hefiya injekcijas.

Nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību, ja pamanāt kādu no šīm alerģiskas reakcijas vai sirds mazspējas pazīmēm
- izteikti izsitumi, nātrene;
- pietūkusi seja, plaukstas, pēdas;
- apgrūtināta elpošana, rīšana;
- aizdusa slodzes laikā vai atguļoties vai pēdu pietūkums.

Iespējami drīz konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums ir:
- infekcijas pazīmes un simptomi - drudzis, slikta dūša, brūces, bojāti zobi, dedzinoša sajūta urinējot, vājums vai nogurums, vai klepus;
- tādi nervu darbības traucējumu simptomi kā tirpšana, nejutīgums, redzes dubultošanās vai roku vai kāju vājums;
- tādas ādas vēža pazīmes kā uztūkums vai vaļējs jēlums, kas nedzīst;
- pazīmes un simptomi, kas liecina par asins sastāva pārmaiņām, piemēram, nepārejošs drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums.

Tālāk nosauktie simptomi novēroti adalimumaba lietošanas gadījumā:

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

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

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 infekcijas;
- mutes dobuma infekcijas (tai skaitā zobu infekcijas un aukstumpumpas);
- dzimumceļu infekcijas;
- urīnceļu infekcijas;
- sēnīšinfekcijas;
- locītavu infekcijas;
- labdabīgi audzēji;
- ādas vēzis;
- alerģiskas reakcijas (tai skaitā sezonāla alerģija);
- dehidratācija;
- garastāvokļa pārmaiņas (tai skaitā depresija);
- trauksme;
- grūtības aizmigt;
- jušanas traucējumi, piemēram, tirpšana, durstīšanas sajūta vai nejutība;
- migrēna;
- nervu saknīšu nospieduma simptomi (tai skaitā muguras lejasdaļas sāpes un kāju sāpes);
- redzes traucējumi;
- acu iekaisums;
- plakstiņu iekaisums un acu pietūkums;
- reibonis (telpas rotēšanas sajūta);
- sajūta, ka sirds darbojas ļoti ātri;
- augsts asinsspiediens;
- pietvīkums;
- hematoma (blīvs pietūkums ar recekļainām 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 (šķidruma uzkrāšanās ķermenī, kuras dēļ pietūkst audi);
- drudzis;
- trombocītu skaita mazināšanās asinīs ar paaugstinātu asiņošanas vai asinsizplūdumu risku;
- dzīšanas traucējumi.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- neparastas infekcijas (tai skaitā tuberkuloze un citas infekcijas), kas rodas, ja samazināta organisma pretošanās spēja slimībai);
- neiroloģiskas infekcijas (tai skaitā vīrusu meningīts);
- acu infekcijas;
- bakteriālas infekcijas;
- divertikulīts (resno zarnu iekaisums un infekcija);
- vēzis, piemēram, vēzis, kas skar limfātisko sistēmu (limfoma), un melanoma (ādas vēža paveids);
- imūni traucējumi, kas var skart plaušas, ādu un limfmezglus (visbiežāk izpaužas kā stāvoklis, ko sauc par sarkoidozi);
- vaskulīts (iekaisums asinsvados);
- trīce;
- neiropātija (nervu bojājums);
- insults;
- redzes dubultošanās;
- dzirdes zudums, džinkstēšana;
- neregulāra sirdsdarbība, piemēram, sirds pārsitieni;
- sirdsdarbības traucējumi, kuru rezultātā var rasties elpas trūkums vai potīšu pietūkums;
- sirdslēkme;
- maisiņš lielas artērijas sieniņā, vēnas iekaisums un trombs, asinsvada aizsprostošanās;
- plaušu slimības, kas izraisa elpas trūkumu (tai skaitā iekaisums);
- plaušu embolija (aizsprostojums plaušu artērijā);
- izsvīdums pleiras telpā (pārmērīga šķidruma uzkrāšanās pleiras dobumā);
- aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas rada smagas sāpes vēderā un mugurā;
- rīšanas traucējumi;
- sejas tūska (pietūkums);
- žultspūšļa iekaisums, žultsakmeņi;
- aknu aptaukošanās (tauku uzkrāšanās aknu šūnās);
- svīšana naktīs;
- rēta;
- patoloģiska muskuļu noārdīšanās;
- sistēmiska sarkanā vilkēde (imūnsistēmas darbības traucējums ar ādas, sirds, plaušu, locītavu un citu orgānu sistēmu iekaisumu);
- 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, redzes nerva iekaisums un *Guillain-Barré* sindroms, stāvoklis, kas var izraisīt muskuļu vājumu, dīvainas sajūtas, tirpšanu rokās un ķermeņa augšdaļā);
- sirdsdarbības apstāšanās;
- plaušu fibroze (rētošanās plaušās);
- zarnu plīsums (caurums zarnu sieniņā);
- hepatīts (aknu iekaisums);
- B hepatīta infekcijas reaktivācija;
- autoimūnais hepatīts (aknu iekaisums, ko izraisījusi paša organisma imūnā sistēma);
- ādas vaskulīts (asinsvadu iekaisums ādā);

- Stīvensa-Džonsona sindroms (dzīvību apdraudoša reakcija ar gripai līdzīgiem simptomiem un tulznainiem izsitumiem);
- sejas tūska (pietūkums), kas saistīta ar alerģiskām reakcijām;
- *erythema multiforme* (iekaisuši ādas izsitumi);
- sarkanajai vilkēdei līdzīgs sindroms;
- angioneirotiskā tūska (lokāls ādas pietūkums);
- lihenoīda 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);
- Merkela šūnu karcinoma (ādas vēža paveids);
- Kapoši sarkoma – rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpursarkani bojājumi uz ādas;
- aknu mazspēja;
- stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu, pasliktināšanās (kad izsitumiem uz ādas pievienojas muskuļu vājums);
- ķermeņa masas pieaugums (vairumam pacientu ķermeņa masas pieaugums bija neliels).

Dažām adalimumaba lietotājiem novērotajām blakusparādībām nav simptomu, un tās var atklāt, tikai veicot asins analīzes. Šādas blakusparādības:

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk nekā 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 kalcija līmenis asinīs;
- zems fosfāta līmenis asinīs;
- augsts cukura līmenis asinīs;
- augsts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs;
- autoantivielas asinīs;
- zems kālija līmenis asinīs.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- paaugstināts bilirubīna līmenis (asinsanalīzes par aknām).

Reti (var ietekmēt līdz 1 no 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 šajā instrukcijā nav minētas. 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 Hefiya

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes/blistera/kastītes pēc ""EXP". 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

Vajadzības gadījumā (piemēram, ceļojot), Hefiya var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) ne ilgāk kā 21 dienu, noteikti sargājot no gaismas. Tiklīdz pilnšļirce izņemta no ledusskapja uzglabāšanai istabas temperatūrā, tā **jāizlieto ne vēlāk kā pēc 21 dienas vai jāiznīcina** – pat tādā gadījumā, ja vēlāk atlikta atpakaļ ledusskapī. Jums ir jāpieraksta datums, kad pilnšļirce pirmoreiz izņemta no ledusskapja, un datums, pēc kura tā jāiznīcina.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Hefiya satur

- Aktīvā viela ir adalimumabs. Katra pilnšļirce satur 40 mg adalimumaba 0,8 ml šķīduma.
- Pārējās sastāvdaļas ir adipīnskābe, citronskābes monohidrāts, nātrija hlorīds, mannīts (E 421), polisorbāts 80(E 433), sālsskābe (E 507), nātrija hidroksīds (E 524) un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu "Hefiya satur nātriju").

Hefiya ārējais izskats un iepakojums

Hefiya 40 mg šķīdums injekcijām (injekcijai) pilnšļircē tiek piegādāts kā 0,8 ml dzidra līdz viegli opalescējoša, bezkrāsaina vai mazliet iedzeltena šķīduma.

Hefiya tiek piegādāts vienreizlietojamā šļircē no dzidra I tipa stikla ar nerūsošā tērauda 29. izmēra adatu ar adatas aizsargmehānismu ar ielokiem pirkstiem, ar adatas uzgali no gumijas (termoplastikas elastomērs) un plastmasas virzuļa kātu, tā satur 0,8 ml šķīduma.

Hefiya pilnšļirces iepakotas kārbās pa 1 un 2 pilnšļircēm.
Vairāku kastīšu iepakojumā ir 6 pilnšļirces (3 iepakojumi pa 2) ar Hefiya.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.
Hefiya ir pieejams pilnšļircēs un pildspalvveida pilnšļircēs.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

Ražotājs

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Austrija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austrija

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

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Tel: +420 234 142 222

Danmark/Norge/Ísland/Sverige
Sandoz A/S
Tlf./Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Deutschland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España
Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország
Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 99644126

Nederland
Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska
Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

France
Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska
Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia
Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România
Terapia S.A.
Tel: +40 264 50 15 00

Slovenija
Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

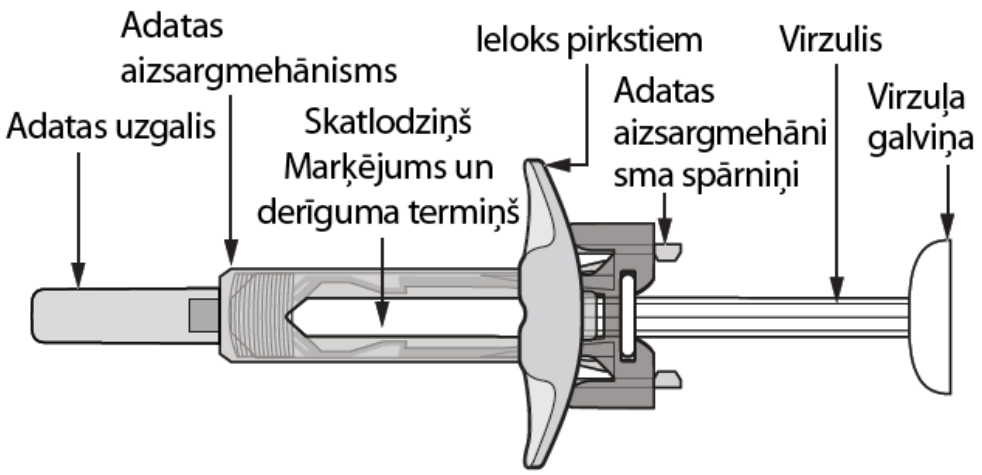
Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu.

7. Norādījumi par lietošanu

Lai izvairītos no iespējamām infekcijām un lai zāles visādā ziņā lietotu pareizi, ir svarīgi ievērot šos norādījumus.

Pirms Hefiya injicēšanas noteikti jāizlasa šie norādījumi par lietošanu, tie jāievēro un jāizpilda. Veselības aprūpes speciālista uzdevums – pirms Jūsu patstāvīgās injicēšanas pirmoreiz – ir parādīt, kā pareizi sagatavot un injicēt Hefiya, izmantojot pilnšļirci. Jautājumu gadījumā apspriedieties ar savu veselības aprūpes speciālistu.

Hefiya vienreizlietojamā pilnšļirce ar adatas aizsargmehānismu ar pieliekamu ieloku pirkstiem



***A attēls**. Hefiya vienreizlietojamā pilnšļirce ar adatas aizsargmehānismu un pieliekamu ieloku pirkstiem*

Jums svarīgi faktori:
- iepakojuma kārbu **neatvērt** pirms gatavības izmantot šļirci;
- šļirci **nelietot**, ja blistera aizdare ir saplēsta, jo tad šļirces lietošana var izrādīties nedroša;
- šļirci **nekad neatstāt** bez uzraudzības vietā, kur to varētu aiztikt citi cilvēki;
- šļirci **nelietot**, ja pēc nomešanas zemē tā izskatās bojāta vai ja zemē to nometāt ar noņemtu adatas uzgali;
- adatas uzgali **nenoņemt** ātrāk kā tikai tieši pirms injicēšanas;
- uzmanīties un adatas aizsargmehānisma spārniņiem **nepieskarties** pirms lietošanas. Ja tiem pieskaras, tad adatas aizsargmehānisms var aktivizēties par ātru. Pirkstu ieloku **nenoņemt** pirms injicēšanas;
- lai injekcija būtu patīkamāka, Hefiya injicēt 15–30 minūtes pēc izņemšanas no ledusskapja;
- izmantoto šļirci izmest uzreiz pēc izmantošanas. **Šļirci nedrīkst izmantot atkārtoti.** Skatīt **"4. Izmantoto šļirču izmešana"** šo lietošanas norādījumu beigu daļā.

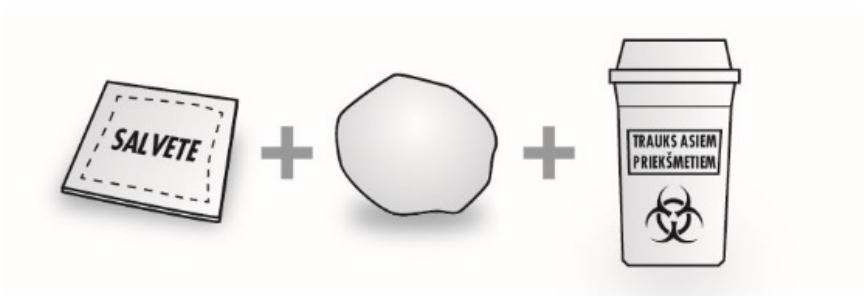
Kā jāuzglabā Hefiya?
- Iepakojuma kārba ar šļircēm jāuzglabā ledusskapī 2–8 °C temperatūrā.
- Vajadzības gadījumā (piemēram, ceļojot) Hefiya var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) ne ilgāk kā 21 dienu, noteikti sargājot no gaismas. Tiklīdz pilnšļirce izņemta no ledusskapja uzglabāšanai istabas temperatūrā, tā **jāizlieto ne vēlāk kā pēc 21 dienas vai jāiznīcina –** pat tādā gadījumā, ja vēlāk atlikta atpakaļ ledusskapī. Jums jāpieraksta datums, kad pilnšļirce pirmoreiz izņemta no ledusskapja, un datums, pēc kura tā jāiznīcina.
- Šļirces jāuzglabā oriģinālajā kārbā līdz to izmantošanas brīdim, lai pasargātu no gaismas.
- Šļirces nedrīkst uzglabāt ļoti lielā karstumā vai aukstumā.
- Šļirces nedrīkst sasaldēt.

Hefiya un visas zāles uzglabāt bērniem nepieejamā vietā.

Kas nepieciešams injicēšanai?

Uz tīras, līdzenas virsmas nolieciet šeit nosauktos priekšmetus.
Iepakojuma kārbā ir:
- Hefiya pilnšļirce/pilnšļirces (skatīt *A attēlu*). Katra pilnšļirce satur 40 mg/0,8 ml Hefiya.

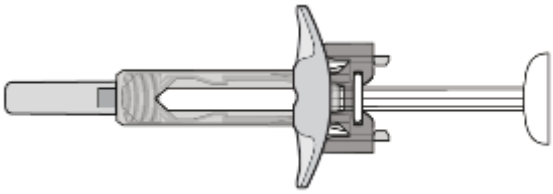
Iepakojuma kārbā neatrodas (skatīt *B attēlu*):
- spirta salvete,
- vates plāksnīte vai marles gabaliņš,
- asiem priekšmetiem paredzēts atkritumu konteiners.



***B attēls**. Priekšmeti, kuru nav iepakojuma kārbā*

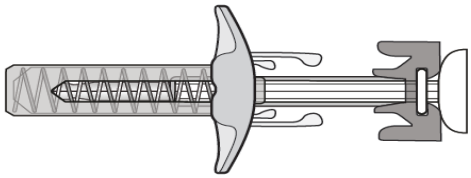
Skatīt **"4. Izmantoto šļirču izmešana"** šo lietošanas norādījumu beigu daļā.

Pirms injicēšanas



***C attēls**. Adatas aizsargmehānisms nav aktivizēts – šļirce ir gatava izmantošanai*

- Šajā konfigurācijā adatas aizsargmehānisms **NAV AKTIVIZĒTS**.
- Šļirce ir gatava izmantošanai (skatīt *C attēlu*).



***D attēls**. Adatas aizsargmehānisms ir aktivizēts – šļirci neizmantot!*

- Šajā konfigurācijā adatas aizsargmehānisms ir **AKTIVIZĒTS**.
- **NEIZMANTOJIET** šļirci (skatīt *D attēlu*).

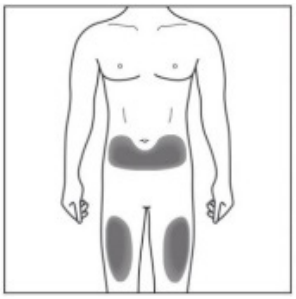
Šļirces sagatavošana

- Lai injekcija būtu patīkamāka, no ledusskapja izņemiet blisteriepakojumu ar šļirci un apmēram 15–30 minūtes neatvērtu atstājiet uz darba virsmas, lai sasilst līdz istabas temperatūrai.
- No blisteriepakojuma izņemiet šļirci.
- Aplūkojiet skatlodziņā redzamo. Šķīdumam jābūt gan bezkrāsainam vai mazliet iedzeltenam, gan dzidram līdz viegli opalescējošam. Ja pamanāt daļiņas un/vai krāsas maiņu, tad nelietojiet. Ja šķīduma izskats Jums rada bažas, sazinieties ar farmaceitu un lūdziet palīdzību.
- Nelietojiet šļirci, ja tā ir salauzta vai ja adatas aizsargmehānisms ir aktivizēts. Šļirci un tās iesaiņojumu aizgādājiet atpakaļ uz aptieku.
- Aplūkojiet uz šļirces norādīto derīguma termiņu (EXP). Nelietojiet šļirci, ja derīguma termiņš ir beidzies.

Ja šļirce neiztur kādu no iepriekš uzskaitītajām pārbaudēm, sazinieties ar farmaceitu.

1. Injekcijas vietas izvēle:

- Ieteicamā vieta injicēšanai ir augšstilbu priekšdaļa. Varat injicēt arī vēdera lejasdaļā, taču nedrīkst injicēt 5 cm zonā apkārt nabai (vēdera pogai) (skatīt *E attēlu*).
- Katru reizi, kad sev ievadāt injekciju, izvēlieties citu vietu.
- Neinjicējiet zonās, kur āda ir vārīga, ar zilumiem, apsārtusi, zvīņaina vai sabiezējusi. Izvairieties injicēt zonās, kur ir rētas vai strijas. Psoriāzes gadījumā injekciju nevajadzētu ievadīt psoriāzes perēkļos.



***E attēls**. Injekcijas vietas izvēle*

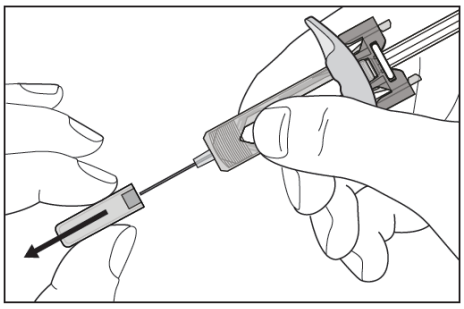
2. Injekcijas vietas notīrīšana:

- Ar ziepēm un ūdeni kārtīgi nomazgājiet rokas.
- Ar spirta salveti apļveida kustībā notīriet injekcijas vietu. Pirms injicēšanas tai jānožūst (skatīt *F attēlu*).
- Notīrītajai vietai nepieskarieties pirms injicēšanas.

F attēls. *Injekcijas vietas notīrīšana*

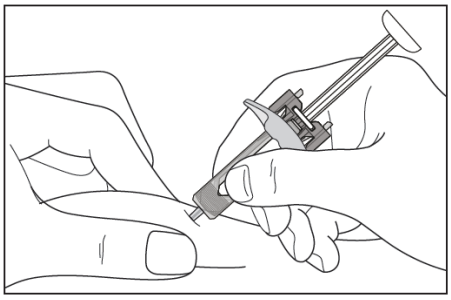
3. Injekcijas ievade:

- Lai no šļirces noņemtu adatas uzgali, paraujiet to taisnā virzienā (skatīt *G attēlu*).
- Adatas uzgali izmetiet.
- Adatas galā varētu būt redzams šķidruma piliens. Tas ir normāli.



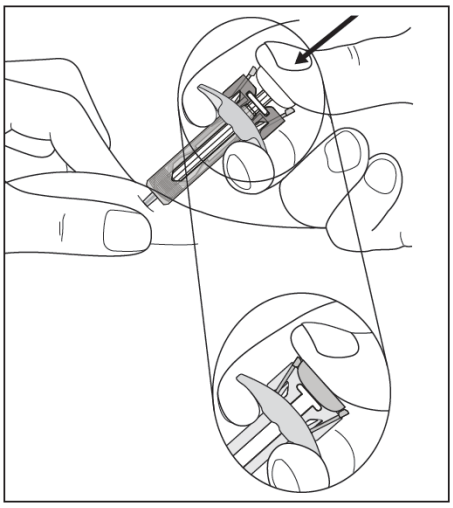
G attēls. *Adatas uzgaļa noņemšana*

- Uzmanīgi saspiediet ādu injicēšanas vietā (skatīt *H attēlu*).
- Adatu ādā ievadiet tā, kā parādīts attēlā.
- Adatu iebīdiet pilnā dziļumā, lai zāles varētu ievadīt pilnā apjomā.



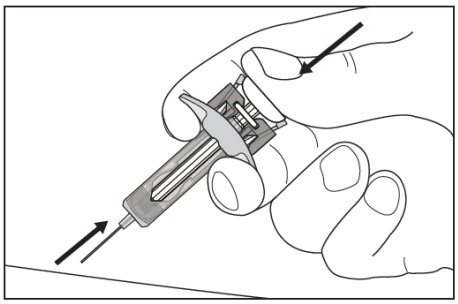
H attēls. *Adatas ievade*

- Šļirci turiet tā, kā tas parādīts attēlā (skatīt *I attēlu*).
- Virzuli lēni spiediet lejup tiktāl, cik tas virzās, tādējādi virzuļa galviņa pilnībā būs starp adatas aizsargmehānisma spārniņiem.
- Virzuļa galviņu turiet nospiestu pavisam lejā un vienlaikus šļirci 5 sekundes noturiet vietā.



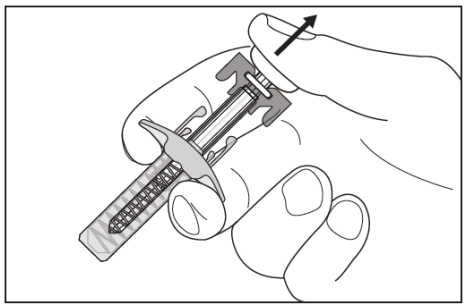
I attēls. *Šļirces pozīcija turot*

- **Virzuļa galviņu turiet nospiestu pavisam lejā** un vienlaikus no injicēšanas vietas taisni izvelciet adatu un atlaidiet ādu (skatīt *J attēlu*).



J attēls. *Adatas izvilkšana taisnā virzienā*

- Lēni atvelciet virzuli, bet adatas drošības aizsargmehānisms automātiski nosegs adatas redzamo daļu (skatīt *K attēlu*).
- Injekcijas vietā varētu būt pilīte asiņu. Injekcijas vietai varat uzlikt vates plāksnīti vai gabaliņu marles un 10 sekundes paturēt. Neberzējiet injekcijas vietu. Vajadzības gadījumā uz injekcijas vietas varat pielipināt pārsēju.



K attēls. *Virzuļa atvilkšana lēnā kustībā*

4. Izmantoto šļirču izmešana:

- Izmantoto šļirci izmetiet konteinerā asu priekšmetu noglabāšanai (aizveramā, pret sacaurumošanu izturīgā tvertnē). Jūsu un citu cilvēku drošuma apsvērumu un veselības dēļ nekad nedrīkst atkārtoti izmantot ne adatas, ne izlietotās šļirces.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet savam ārstam vai farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Jautājumu gadījumā konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, kuriem ir informācija par Hefiya.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Hefiya 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
adalimumabum
40 mg/0,8 ml

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Jūsu ārsts Jums iedos arī Pacienta atgādinājuma kartīti, kas satur svarīgu informāciju par drošu lietošanu, ar ko Jums jāiepazīstas pirms Hefiya lietošanas un ārstēšanās laikā ar Hefiya. Glabājiet pie sevis šo Pacienta atgādinājuma kartīti ārstēšanās laikā un 4 mēnešus pēc pēdējās Jums (vai Jūsu bērnam) ievadītās Hefiya injekcijas.
- 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 Hefiya un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Hefiya lietošanas
3. Kā lietot Hefiya
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Hefiya
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Norādījumi par lietošanu

1. Kas ir Hefiya un kādam nolūkam to lieto

Hefiya satur aktīvo vielu adalimumabu, zāles, kas iedarbojas uz organisma imūno (aizsardzības) sistēmu.

Hefiya paredzēts turpmāk minēto iekaisuma slimību ārstēšanai:
- reimatoīdais artrīts,
- poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts,
- ar entezītu saistīts artrīts,
- ankilozējošais spondilīts,
- aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējošā spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma,
- psoriātiskais artrīts,
- psoriāze,
- *hidradenitis suppurativa*,
- Krona slimība,
- čūlainais kolīts un
- neinfekciozs uveīts.

Hefiya aktīvā viela, adalimumabs, ir cilvēka monoklonālā antiviela. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas saistās pie noteikta mērķa.

Adalimumaba mērķis ir cita olbaltumviela, ko sauc par audzēja nekrozes faktoru (*tumour necrosis factor*, TNFα), kura līmenis ir paaugstināts iepriekš minēto iekaisuma slimību gadījumā. Piesaistoties TNFα, Hefiya bloķē tā darbību un mazina iekaisuma procesu šo slimību gadījumā.

Reimatoīdais artrīts

Reimatoīdais artrīts ir iekaisīga locītavu slimība.

Hefiya lieto, lai ārstētu reimatoīdo artrītu pieaugušajiem. Ja Jums ir vidējas vai smagas pakāpes aktīvs reimatoīdais artrīts, Jums vispirms būtu jālieto citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja šīs zāles neiedarbojas pietiekami labi, lai ārstētu Jūsu reimatoīdo artrītu, Jums tiks dots Hefiya.

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

Hefiya var aizkavēt slimības izraisīto locītavu skrimšļu un kaulu bojājumu attīstību un uzlabot locītavu fizikālās funkcijas.

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

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts un ar entezītu saistīts artrīts

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts un ar entezītu saistīts artrīts ir locītavu iekaisuma slimības, kas parasti pirmoreiz parādās bērnībā.

Hefiya lieto, lai ārstētu poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu bērniem un pusaudžiem vecumā no 2 līdz 17 gadiem un ar entezītu saistīta artrīta ārstēšanai bērniem un pusaudžiem 6–17 gadu vecumā. Vispirms pacientiem var dot citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksātu. Ja šīs zāles neiedarbosies pietiekami labi, tad poliartikulāra juvenīla idiopātiska artrīta vai ar entezītu saistīta artrīta ārstēšanai pacientiem dos Hefiya.

Ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējošā spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma

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

Hefiya lieto pieaugušajiem, lai ārstētu šos stāvokļus. Ja Jums ir ankilozējošais spondilīts vai aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējošā spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma, vispirms Jūs saņemsiet citas zāles. Ja šīs zāles neiedarbosies pietiekami labi, Jums dos Hefiya, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

Perēkļainā psoriāze pieaugušajiem un bērniem

Perēkļainā psoriāze ir ādas iekaisuma stāvoklis, kam raksturīgi sārti, plēkšņaini, sabiezējuši ādas plankumi, kas pārklāti ar sudraboti baltām zvīņām. Perēkļainā psoriāze var skart arī nagus, tos sadrupinot, padarot biezus un atdalot no naga gultnes, kas var būt sāpīgi. Tiek uzskatīts, ka psoriāzi izraisa organisma imūnās sistēmas problēma, kas rada pastiprinātu ādas šūnu veidošanos.

Hefiya lieto, lai ārstētu vidēji smagu vai smagu perēkļaino psoriāzi pieaugušajiem. Hefiya izmanto, lai ārstētu smagu perēkļaino psoriāzi bērniem un pusaudžiem vecumā no 4 līdz 17 gadiem, kuriem uz ādas lietotās zāles un apstrāde ar UV stariem nav devusi gaidīto rezultātu vai nav piemērota.

Psoriātiskais artrīts

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

Hefiya lieto, lai ārstētu psoriātisko artrītu pieaugušajiem. Hefiya var palēnināt slimības izraisīto skrimšļa un locītavu kaulu bojāšanos un uzlabot fiziskās funkcijas.

Hidradenitis suppurativa pieaugušajiem un pusaudžiem

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

Hefiya lieto, lai ārstētu *hidradenitis suppurativa* pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma. Hefiya 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 neiedarbosies pietiekami labi, Jums dos Hefiya.

Krona slimība pieaugušajiem un bērniem

Krona slimība ir iekaisīga zarnu slimība.

Hefiya lieto, lai ārstētu Krona slimību pieaugušajiem un bērniem vecumā no 6-17 gadiem. Ja Jums ir Krona slimība, vispirms Jums dos citas zāles. Ja šīs zāles Jums neiedarbosies pietiekami labi, Jums parakstīs Hefiya, lai mazinātu Krona slimības pazīmes un simptomus.

Čūlainais kolīts pieaugušajiem un bērniem

Čūlainais kolīts ir resnās zarnas iekaisuma slimība.

Hefiya lieto, lai ārstētu vidēji smagu vai smagu čūlaino kolītu pieaugušajiem un bērniem vecumā no 6 līdz 17 gadiem. Ja Jums ir čūlainais kolīts, tad vispirms var tikt doti citi slimību mazinoši medikamenti. Ja šīs zāles neiedarbosies pietiekami labi, Jums dos Hefiya, lai mazinātu Jūsu slimības pazīmes un simptomus.

Neinfekciozs uveīts pieaugušajiem un bērniem

Neinfekciozs uveīts ir iekaisīga rakstura slimība, kas bojā noteiktas acs daļas. Šis iekaisums var pasliktināt redzi un/vai radīt plankumus acī (melnus punktus vai smalkas līnijas, kas kustas redzes laukā). Hefiya samazina šo iekaisumu.

Hefiya tiek lietots, lai ārstētu:
- pieaugušos, kuriem ir neinfekciozs uveīts kopā ar acs mugurējās daļas iekaisumu;
- bērnus no 2 gadu vecuma, kuriem ir hronisks neinfekciozs uveīts kopā ar acs priekšējās daļas iekaisumu.

2. Kas Jums jāzina pirms Hefiya lietošanas

Nelietojiet Hefiya šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret adalimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

- Ja Jums ir smaga infekcija, arī tuberkuloze, sepse (asins saindēšanās) vai cita oportūnistiska infekcija (neparasta infekcija, kas saistīta ar novājinātu imūnsistēmu). Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, nogurums, bojāti zobi (skatīt "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").

- Ja Jums ir vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir bijušas vai ir nopietnas problēmas ar sirdi (skatīt "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Hefiya lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Alerģiska reakcija

- Ja Jums ir alerģiskas reakcijas ar tādiem simptomiem kā, piemēram, spiedoša sajūta krūškurvī, apgrūtināta elpošana, reibonis, pietūkums vai izsitumi, vairs neinjicējiet Hefiya 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 Hefiya lietošanas. Ja šaubāties, vērsieties pie sava ārsta.
- Jūs varat vieglāk iegūt infekciju, kamēr ārstējaties ar Hefiya. Šis risks var paaugstināties, ja Jums ir pavājināta plaušu funkcija. Šīs infekcijas var būt smagas, un tās var būt, piemēram, tuberkuloze, vīrusu, sēnīšu, parazītu vai baktēriju, vai citu neparastu infekciozu organismu izraisītas infekcijas 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 uz laiku pārtraukt Hefiya lietošanu.

Tuberkuloze (TB)

- Tā kā pacientiem, kas ārstējās ar adalimumabu, bijuši saslimšanas gadījumi ar tuberkulozi, Jūsu ārsts pirms ārstēšanas ar Hefiya pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes pazīmes vai simptomi. Pārbaude ietvers medicīnisku novērtēšanu, kas ietver pilnu slimību vēstures ievākšanu un sijājošus izmeklējumus (piemēram, krūšu daļas rentgenuzņēmumu un tuberkulīna testu). Pārbaudes veikšana un rezultāti jāieraksta Jūsu Pacienta atgādinājuma kartītē. Ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums kādreiz ir bijusi tuberkuloze vai ja Jūs esat bijis ciešā kontaktā ar kādu, kuram bijusi tuberkuloze. Ārstēšanas laikā var rasties tuberkuloze, pat ja Jūs jau 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.

Ceļojot iegūta/periodiska infekcija

- Pastāstiet ārstam, ja Jūs esat dzīvojis vai ceļojis apvidos, kur sēnīšu infekcijas, piemēram, histoplazmoze, kokcidioidomikoze vai blastomikoze, ir bieži izplatītas.
- Pastāstiet ārstam, ja Jums bijušas periodiskas infekcijas vai citi stāvokļi, kas paaugstina infekcijas risku.

B hepatīta vīruss

- Pastāstiet ārstam, ja esat B hepatīta vīrusa (HBV) nēsātājs, ja Jums ir aktīva HBV infekcija vai domājat, ka Jums ir risks inficēties ar HBV. Jūsu ārstam ir jāveic Jums HBV tests. Adalimumabs var no jauna aktivēt HBV infekciju cilvēkiem, kuri ir šī vīrusa nēsātāji. Dažos gadījumos, īpaši ja lietojat citas zāles, kas nomāc imūno sistēmu, HBV infekcijas reaktivācija var apdraudēt dzīvību.

Vecums vairāk nekā 65 gadi

- Ja Jūs esat vecāks par 65 gadiem, tad Hefiya lietošanas laikā, Jūs varat būt vairāk uzņēmīgs pret infekcijām. Hefiya 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.

Operācijas vai stomatoloģiskas procedūras

- Ja Jums paredzētas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras, pastāstiet ārstam, ka Jūs saņemat Hefiya. Jūsu ārsts var ieteikt uz laiku pārtraukt Hefiya lietošanu.

Demielinizējoša slimība

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

Vakcīnas

- Noteiktas vakcīnas satur dzīvus, taču novājinātus slimību izraisošus baktēriju vai vīrusu veidus, un infekciju izraisīšanas dēļ vakcīnas nedrīkst lietot, kamēr ārstējaties ar Hefiya. Konsultējieties ar ārstu pirms saņemat jebkuru vakcīnu. Bērniem pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Hefiya, ja iespējams, jābūt vakcinētiem ar visām vakcīnām, kas viņu vecumam paredzētas vakcinācijas kalendārā. Ja Hefiya saņemat grūtniecības laikā, Jūsu mazulim var būt paaugstināts risks iegūt infekciju apmēram piecus mēnešus 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 Hefiya, lai viņi var pieņemt lēmumu, kad Jūsu mazulim ir jāsaņem jebkāda vakcīna.

Sirds mazspēja

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

Drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana vai bālums

- Dažiem pacientiem organisms var neveidot pietiekami daudz asins šūnu, kas cīnās pret infekcijām vai palīdz apturēt asiņošanu. Ja Jums sākas drudzis, kas nepāriet, vai ja 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 pieaugušiem pacientiem, kuri lietojuši adalimumabu vai citus TNFα blokatorus. Cilvēkiem, kuriem ir smagāks reimatoīdais artrīts jau ilgstoši, var būt lielāks vidējais risks saslimt ar limfomu un leikozi (vēžiem, kas ietekmē asins šūnas un kaulu smadzenes). Ja lietojat Hefiya, tad limfomas, leikozes un cita veida vēža attīstības risks var paaugstināties. Retos gadījumos pacientiem, kuri lietojuši adalimumabu, tika novērota specifiska, smagas formas limfoma. Daži no šiem pacientiem tika ārstēti arī ar zālēm azatioprīnu vai merkaptopurīnu. Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs lietojat azatioprīnu vai merkaptopurīnu kopā ar Hefiya.
- Pacientiem, kuri lietojuši adalimumabu, novēroti nemelanomas ādas vēža gadījumi. Ja terapijas laikā vai pēc tam rodas jaunas ādas bojājumu zonas vai ja mainās esošo bojājumu pazīmes vai zonas, pasakiet to savam ārstam.
- Ar citu TNFα 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 esat liels smēķētājs, Jums jāapspriež ar ārstu, vai ārstēšana ar TNFα blokatoru Jums ir piemērota.

Autoimūnas slimības

- Retos gadījumos ārstēšana ar Hefiya 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 Hefiya lietošanas uzsākšanas jāsaņem visas nepieciešamās vakcīnas.
- Bērniem ar poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu Hefiya nedrīkst ievadīt pirms 2 gadu vecuma.

Citas zāles un Hefiya

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

Hefiya var lietot vienlaicīgi ar metotreksātu vai zināmiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (sulfasalazīns, hidroksihlorohīns, leflunomīds un injicējamie zelta preparāti), kortikosteroīdiem vai pretsāpju līdzekļiem, arī nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem.

Hefiya nedrīkst lietot kopā ar zālēm, kas satur aktīvo vielu anakinru vai abataceptu, jo paaugstinās nopietnu infekciju attīstības risks. Gan adalimumaba, gan cita TNF-antagonista lietošana kombinācijā ar anakinru un abataceptu nav ieteicama tāpēc, ka iespējams paaugstināts risks infekciju, arī nopietnu infekciju attīstībai un citu veidu iespējamai farmakoloģiskai mijiedarbībai. 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 Hefiya.
- Ja Jums ir iestājusies grūtniecība, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu par šo zāļu lietošanu.
- Hefiya grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja tas ir nepieciešams.
- Saskaņā ar grūtniecības pētījumu, iedzimtu defektu risks gadījumos, kad mātes grūtniecības laikā bija saņēmušas adalimumabu, nepārsniedza risku, kāds bija tad, ja mātes ar to pašu slimību adalimumabu nesaņēma.
- Hefiya drīkst lietot barošanas ar krūti periodā.
- Ja Jūs saņemat Hefiya 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 Hefiya.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Hefiya satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) uz 0,8 ml devu, būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā lietot Hefiya

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

Hefiya ir pieejams kā 40 mg pildspalvveida pilnšļirce, kā arī 20 mg un 40 mg pilnšļirces, lai pacientiem ievadītu pilnu 20 mg vai 40 mg devu.

Reimatoīdais artrīts, psoriātisks artrīts, ankilozējošais spondilīts vai aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējošā spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma		
Vecums un ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Pieaugušie	Viena 40 mg deva katru otro nedēļu	Reimatoīdā artrīta gadījumā metotreksāta lietošana tiek turpināta, kamēr tiek lietots Hefiya. Ja Jūsu ārsts noteicis, ka metotreksāts nav jālieto, Hefiya var lietot vienu pašu. Ja Jums ir reimatoīdais artrīts un Jūs nesaņemat metotreksātu vienlaicīgi ar Hefiya, Jūsu ārsts var izlemt dot 40 mg Hefiya katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts		
Vecums un ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Bērni no 2 gadu vecuma, pusaudži un pieaugušie, kuru ķermeņa masa ir 30 kg vai vairāk	40 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams
Bērni no 2 gadu vecuma un pusaudži , kuru ķermeņa masa ir no 10 kg līdz mazāk par 30 kg	20 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams

Ar entezītu saistīts artrīts		
Vecums un ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Bērni no 6 gadu vecuma, pusaudži un pieaugušie, kuru ķermeņa masa ir 30 kg vai vairāk	40 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams
Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu no 15 līdz 30 kg	20 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams

Psoriāze		
Vecums un ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Pieaugušie	Sākumdeva 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc tam pa 40 mg katru otro nedēļu, sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas ievadīšanas.	Jums jāturpina injicēt Hefiya tik ilgi, cik ārsts Jums teicis. Ja šī deva neiedarbojas pietiekami labi, Jūsu ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Perēkļainā psoriāze bērniem		
Vecums un ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Bērni un pusaudži no 4 līdz 17 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir 30 kg vai vairāk	Sākumdeva ir 40 mg, pēc vienas nedēļas vēl 40 mg. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Nav piemērojams
Bērni un pusaudži no 4 līdz 17 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir no 15 kg līdz mazāk par 30 kg	Sākumdeva ir 20 mg, pēc vienas nedēļas vēl 20 mg. Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams

Hidradenitis suppurativa		
Vecums un ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Pieaugušie	Sākumdeva ir 160 mg deva (četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai divas 40 mg injekcijas dienā divas dienas pēc kārtas), pēc tam 80 mg deva (ievadīta divu 40 mg injekciju veidā vienā dienā) pēc divām nedēļām. Vēl pēc divām nedēļām turpināt ar 40 mg devu katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu, kā norādījis Jūsu ārsts.	Jums ir ieteicams katru dienu veikt ādas bojājumu ārēju antiseptisku apstrādi.
Pusaudži no 12 līdz 17 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir vairāk par 30 kg	Sākumdeva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot ar nākamo nedēļu.	Ja šī deva neiedarbojas 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.

Krona slimība		
Vecums un ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Pieaugušie	Sākumdeva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot pēc divām nedēļām. Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, Jūsu ārsts var parakstīt 160 mg sākumdevu (četru 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai divu 40 mg injekciju veidā dienā divas dienas pēc kārtas), tad 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Ja šī deva neiedarbojas pietiekami labi, Jūsu ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Krona slimība bērniem		
Vecums un ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Bērni un pusaudži no 6 līdz 17 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir 40 kg vai vairāk	Sākumdeva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot pēc divām nedēļām. Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, Jūsu ārsts var parakstīt 160 mg sākumdevu (četru 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai divu 40 mg injekciju veidā dienā divas dienas pēc kārtas), tad 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Ja šī deva neiedarbojas pietiekami labi, Jūsu bērna ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.
Bērni un pusaudži no 6 līdz 17 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir mazāk par 40 kg	Sākumdeva ir 40 mg, pēc tam 20 mg katru otro nedēļu, sākot pēc divām nedēļām. Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, ārsts var parakstīt 80 mg sākumdevu (divu 40 mg injekciju veidā vienā dienā) un pēc tam 40 mg, sākot pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.	Ja šī deva neiedarbojas pietiekami labi, Jūsu bērna ārsts var palielināt devu ievadīšanas biežumu līdz 20 mg katru nedēļu.

Čūlainais kolīts		
Vecums un ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Pieaugušie	Sākumdeva ir 160 mg (četru 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai divu 40 mg injekciju veidā dienā divas dienas pēc kārtas), tad 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Ja šī deva neiedarbojas pietiekami labi, Jūsu ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Čūlainais kolīts bērniem		
Vecums un ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 40 kg	Pirmā deva ir 160 mg (četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai pa divām 40 mg injekcijām dienā divas dienas pēc kārtas), pēc divām nedēļām – 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā). Pēc tam parastā deva ir 80 mg katru otro nedēļu (divas 40 mg injekcijas vienā dienā).	Pacientiem, kas lieto 80 mg katru otro nedēļu, sasniedzot 18 gadu vecumu jāturpina lietot izrakstītā deva.
Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg	Pirmā deva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc divām nedēļām – 40 mg (viena 40 mg injekcija). Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Pacientiem, kas lieto 40 mg katru otro nedēļu, sasniedzot 18 gadu vecumu jāturpina lietot izrakstītā deva.

Neinfekciozs uveīts		
Vecums un ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Pieaugušie	Sākumdeva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas), pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas.	Neinfekciozā uveīta gadījumā Hefiya lietošanas laikā var turpināt lietot kortikosteroīdus vai citas zāles, kas ietekmē imūno sistēmu. Hefiya var lietot arī vienu pašu. Jums jāturpina injicēt Hefiya tik ilgi, cik norādījis Jūsu ārsts.
Bērni un pusaudži no 2 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir 30 kg vai vairāk	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.
Bērni un pusaudži no 2 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir mazāk par 30 kg	20 mg katru otro nedēļu kombinācijā ar metotreksātu.	Jūsu ārsts var nozīmēt arī 40 mg sākumdevu, kas var tikt lietota vienu nedēļu pirms parasto devu lietošanas uzsākšanas.

Lietošanas metode un ievadīšanas veids

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

Sīkāki norādījumi par to, kā injicēt Hefiya, ir 7. punktā "**Norādījumi par lietošanu**".

Ja esat lietojis Hefiya vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat injicējis Hefiya biežāk, nekā noteikts, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu un paskaidrojiet, ka esat ievadījis vairāk, nekā vajadzīgs. Vienmēr ņemiet līdzi zāļu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis lietot Hefiya

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

Ja pārtraucat lietot Hefiya

Lēmums par Hefiya lietošanas pārtraukšanu ir jāapspriež ar ārstu. Pēc lietošanas 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 4 vai vairāk mēnešus pēc pēdējās Hefiya injekcijas.

Nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību, ja pamanāt kādu no šīm alerģiskas reakcijas vai sirds mazspējas pazīmēm:
- izteikti izsitumi, nātrene;
- pietūkusi seja, plaukstas, pēdas;
- apgrūtināta elpošana, rīšana;
- aizdusa slodzes laikā vai atguļoties vai pēdu pietūkums.

Iespējami drīz konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums ir:
- infekcijas pazīmes un simptomi - drudzis, slikta dūša, brūces, bojāti zobi, dedzinoša sajūta urinējot, vājums vai nogurums, vai klepus;
- tādi nervu darbības traucējumu simptomi kā tirpšana, nejutīgums, redzes dubultošanās vai roku vai kāju vājums;
- tādas ādas vēža pazīmes kā uztūkums vai vaļējs jēlums, kas nedzīst;
- pazīmes un simptomi, kas liecina par asins sastāva pārmaiņām, piemēram, nepārejošs drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums.

Tālāk nosauktie simptomi novēroti adalimumaba lietošanas gadījumā:

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

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

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 infekcijas;
- mutes dobuma infekcijas (tai skaitā zobu infekcijas un aukstumpumpas);
- dzimumceļu infekcijas;
- urīnceļu infekcijas;
- sēnīšinfekcijas;
- locītavu infekcijas;
- labdabīgi audzēji;
- ādas vēzis;
- alerģiskas reakcijas (tai skaitā sezonāla alerģija);
- dehidratācija;
- garastāvokļa pārmaiņas (tai skaitā depresija);
- trauksme;
- grūtības aizmigt;
- jušanas traucējumi, piemēram, tirpšana, durstīšanas sajūta vai nejutība;
- migrēna;
- nervu saknīšu nospieduma simptomi (tai skaitā muguras lejasdaļas sāpes un kāju sāpes);
- redzes traucējumi;
- acu iekaisums;
- plakstiņu iekaisums un acu pietūkums;
- reibonis (telpas rotēšanas sajūta);
- sajūta, ka sirds darbojas ļoti ātri;
- augsts asinsspiediens;
- pietvīkums;
- hematoma (blīvs pietūkums ar recekļainām 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 (šķidruma uzkrāšanās ķermenī, kuras dēļ pietūkst audi);
- drudzis;
- trombocītu skaita mazināšanās asinīs ar paaugstinātu asiņošanas vai asinsizplūdumu risku;
- dzīšanas traucējumi.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- neparastas infekcijas (tai skaitā tuberkuloze un citas infekcijas), kas rodas, ja samazināta organisma pretošanās spēja slimībai);
- neiroloģiskas infekcijas (tai skaitā vīrusu meningīts);
- acu infekcijas;
- bakteriālas infekcijas;
- divertikulīts (resno zarnu iekaisums un infekcija);
- vēzis, piemēram, vēzis, kas skar limfātisko sistēmu (limfoma), un melanoma (ādas vēža paveids);
- imūni traucējumi, kas var skart plaušas, ādu un limfmezglus (visbiežāk izpaužas kā stāvoklis, ko sauc par sarkoidozi);
- vaskulīts (iekaisums asinsvados);
- trīce;
- neiropātija (nervu bojājums);
- insults;
- redzes dubultošanās;
- dzirdes zudums, džinkstēšana;
- neregulāra sirdsdarbība, piemēram, sirds pārsitieni;
- sirdsdarbības traucējumi, kuru rezultātā var rasties elpas trūkums vai potīšu pietūkums;
- sirdslēkme;
- maisiņš lielas artērijas sieniņā, vēnas iekaisums un trombs, asinsvada aizsprostošanās;
- plaušu slimības, kas izraisa elpas trūkumu (tai skaitā iekaisums);
- plaušu embolija (aizsprostojums plaušu artērijā);
- izsvīdums pleiras telpā (pārmērīga šķidruma uzkrāšanās pleiras dobumā);
- aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas rada smagas sāpes vēderā un mugurā;
- rīšanas traucējumi;
- sejas tūska (pietūkums);
- žultspūšļa iekaisums, žultsakmeņi;
- aknu aptaukošanās (tauku uzkrāšanās aknu šūnās);
- svīšana naktīs;
- rēta;
- patoloģiska muskuļu noārdīšanās;
- sistēmiska sarkanā vilkēde (imūnsistēmas darbības traucējums ar ādas, sirds, plaušu, locītavu un citu orgānu sistēmu iekaisumu);
- 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, redzes nerva iekaisums un *Guillain-Barré* sindroms, stāvoklis, kas var izraisīt muskuļu vājumu, dīvainas sajūtas, tirpšanu rokās un ķermeņa augšdaļā);
- sirdsdarbības apstāšanās;
- plaušu fibroze (rētošanās plaušās);
- zarnu plīsums (caurums zarnu sieniņā);
- hepatīts (aknu iekaisums);
- B hepatīta infekcijas reaktivācija;
- autoimūnais hepatīts (aknu iekaisums, ko izraisījusi paša organisma imūnā sistēma);
- ādas vaskulīts (asinsvadu iekaisums ādā);

- Stīvensa-Džonsona sindroms (dzīvību apdraudoša reakcija ar gripai līdzīgiem simptomiem un tulznainiem izsitumiem);
- sejas tūska (pietūkums), kas saistīta ar alerģiskām reakcijām;
- *erythema multiforme* (iekaisuši ādas izsitumi);
- sarkanajai vilkēdei līdzīgs sindroms;
- angioneirotiskā tūska (lokāls ādas pietūkums);
- lihenoīda 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);
- Merkela šūnu karcinoma (ādas vēža paveids);
- Kapoši sarkoma – rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpursarkani bojājumi uz ādas;
- aknu mazspēja;
- stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu, pasliktināšanās (kad izsitumiem uz ādas pievienojas muskuļu vājums);
- ķermeņa masas pieaugums (vairumam pacientu ķermeņa masas pieaugums bija neliels).

Dažām adalimumaba lietotājiem novērotajām blakusparādībām nav simptomu, un tās var atklāt, tikai veicot asins analīzes. Šādas blakusparādības:

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk nekā 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 kalcija līmenis asinīs;
- zems fosfāta līmenis asinīs;
- augsts cukura līmenis asinīs;
- augsts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs;
- autoantivielas asinīs;
- zems kālija līmenis asinīs.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- paaugstināts bilirubīna līmenis (asinsanalīzes par aknām).

Reti (var ietekmēt līdz 1 no 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 šajā instrukcijā nav minētas.

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 Hefiya

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes/blistera/kastītes pēc ““EXP”. 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

Vajadzības gadījumā (piemēram, ceļojot), Hefiya var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) ne ilgāk kā 21 dienu, noteikti sargājot no gaismas. Tiklīdz pildspalvveida pilnšļirce izņemta no ledusskapja uzglabāšanai istabas temperatūrā, tā **jāizlieto ne vēlāk kā pēc 21 dienas vai jāiznīcina** – pat tādā gadījumā, ja vēlāk atlikta atpakaļ ledusskapī. Jums ir jāpieraksta datums, kad pildspalvveida pilnšļirce pirmoreiz izņemta no ledusskapja, un datums, pēc kura tā jāiznīcina.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Hefiya satur

- Aktīvā viela ir adalimumabs. Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 40 mg adalimumaba 0,8 ml šķīduma.
- Pārējās sastāvdaļas ir adipīnskābe, citronskābes monohidrāts, nātrija hlorīds, mannīts (E 421), polisorbāts 80(E 433), sālsskābe (E 507), nātrija hidroksīds (E 524) un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu “Hefiya satur nātriju”).

Hefiya ārējais izskats un iepakojums

Hefiya 40 mg šķīdums injekcijām (injekcijai) pildspalvveida pilnšļircē tiek piegādāts kā 0,8 ml dzidra līdz viegli opalescējoša, bezkrāsaina vai mazliet iedzeltena šķīduma.

Hefiya tiek piegādāts vienreizlietojamā pilnšļircē, kas iemontēta trīssšķautņu formas pildspalvveida tvertnē ar caurspīdīgu skatlodziņu un marķējumu. Šļirce pildspalvveida tvertnes iekšpusē ir izgatavota no I tipa stikla, tai ir nerūsošā tērauda 29. izmēra adata un iekšējs adatas uzgalis no gumijas (termoplastikas elastomērs), šļirce satur 0,8 ml šķīduma.

Hefiya pildspalvveida pilnšļirces iepakotas kārbās pa 1 un 2 pildspalvveida pilnšļircēm.
Vairāku kastīšu iepakojumā ir 6 pildspalvveida pilnšļirces (3 iepakojumi pa 2) ar Hefiya.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.
Hefiya ir pieejams pilnšļircē un pildspalvveida pilnšļircē.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

Ražotājs

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Austrija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austrija

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

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Tel: +420 234 142 222

Danmark/Norge/Ísland/Sverige
Sandoz A/S
Tlf./Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Deutschland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España
Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország
Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 99644126

Nederland
Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska
Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

France
Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska
Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia
Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România
Terapia S.A.
Tel: +40 264 50 15 00

Slovenija
Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

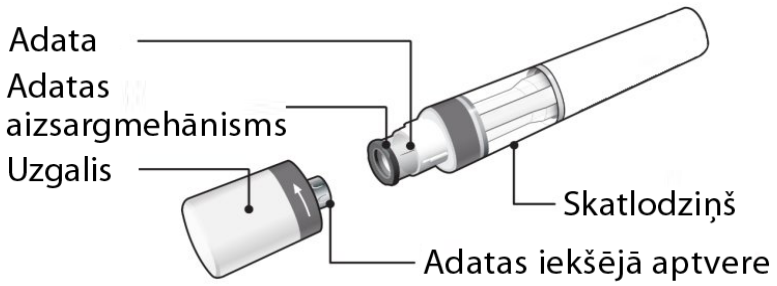
Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu.

7. Norādījumi par lietošanu

Lai izvairītos no iespējamām infekcijām un lai zāles visādā ziņā lietotu pareizi, ir svarīgi ievērot šos norādījumus.

Pirms Hefiya injicēšanas noteikti jāizlasa šie norādījumi par lietošanu, tie jāievēro un jāizpilda. Veselības aprūpes speciālista uzdevums – pirms Jūsu patstāvīgās injicēšanas pirmoreiz – ir parādīt, kā pareizi sagatavot un injicēt Hefiya, izmantojot pildspalvveida pilnšļirci. Jautājumu gadījumā apspriedieties ar savu veselības aprūpes speciālistu.

Hefiya vienreizlietojamā pildspalvveida pilnšļirce



***A attēls**. Hefiya pildspalvveida pilnšļirces daļas*

A attēlā pildspalvveida pilnšļirce attēlota ar noņemtu uzgali. Līdz injicēšanas brīdim uzgali **nenoņemiet**.

Jums svarīgi faktori:

- iesaiņojuma kārbu **neatvērt** pirms gatavības izmantot pildspalvveida pilnšļirci;
- pildspalvveida pilnšļirci **nelietot**, ja iepakojuma kārbiņas aizdare vai drošības aizdare uz pildspalvveida pilnšļirces ir saplēsta;
- pildspalvveida pilnšļirci **nekad neatstāt** bez uzraudzības vietā, kur to varētu aiztikt citi cilvēki;
- pildspalvveida pilnšļirci **nelietot**, ja pēc nomešanas zemē tā izskatās bojāta vai ja zemē to nometāt ar noņemtu uzgali;
- lai injekcija būtu patīkamāka, Hefiya injicēt 15–30 minūtes pēc izņemšanas no ledusskapja;
- izmantoto pildspalvveida pilnšļirci izmest uzreiz pēc izmantošanas. **Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst izmantot atkārtoti.** Skatīt **"8. Izmantoto pildspalvveida pilnšļirču izmešana"** šo lietošanas norādījumu beigu daļā.

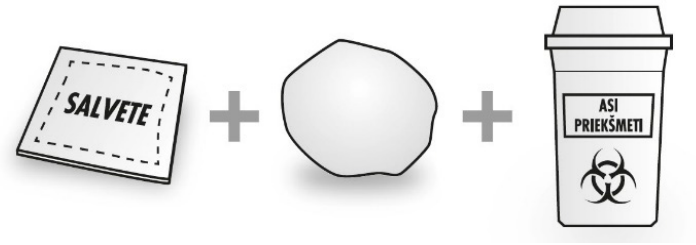
Kā jāuzglabā pildspalvveida pilnšļirce?
- Iepakojuma kārbiņa ar pildspalvveida pilnšļirci jāuzglabā ledusskapī 2–8 °C temperatūrā.
- Vajadzības gadījumā (piemēram, ceļojot) Hefiya var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) ne ilgāk kā 21 dienu, noteikti sargājot no gaismas. Tiklīdz pildspalvveida pilnšļirce izņemta no ledusskapja uzglabāšanai istabas temperatūrā, tā **jāizlieto ne vēlāk kā pēc 21 dienas vai jāiznīcina –** pat tādā gadījumā, ja vēlāk atlikta atpakaļ ledusskapī. Jums jāpieraksta datums, kad pilnšļirce pirmoreiz izņemta no ledusskapja, un datums, pēc kura tā jāiznīcina.
- Pildspalvveida pilnšļirce jāuzglabā oriģinālajā kārbiņā līdz tās izmantošanas brīdim, lai pasargātu no gaismas.
- Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst uzglabāt ļoti lielā karstumā vai aukstumā.
- Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst sasaldēt.

Hefiya un visas zāles uzglabāt bērniem nepieejamā vietā.

Kas nepieciešams injicēšanai?

Uz tīras, līdzenas virsmas nolieciet šeit nosauktos priekšmetus.
Iepakojuma kārbā ir:
- Hefiya pildspalvveida pilnšļirce/pildspalvveida pilnšļirces (skatīt *A attēlu*). Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 40 mg/0,8 ml Hefiya.

Iepakojuma kārbā neatrodas (skatīt *B attēlu*):
- spirta salvete,
- vates plāksnīte vai marles gabaliņš,
- asiem priekšmetiem paredzēts atkritumu konteiners.



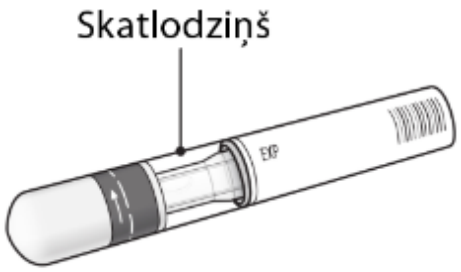
B attēls. *Priekšmeti, kuru nav iepakojuma kārbā*

Skatīt **"8. Izmantoto pildspalvveida pilnšļirču izmešana"** šo lietošanas norādījumu beigu daļā.

Pirms injicēšanas

Pildspalvveida pilnšļirces sagatavošana

- Lai injekcija būtu patīkamāka, pildspalvveida pilnšļirci no ledusskapja izņemiet 15–30 minūtes pirms Hefiya injicēšanas, lai tā sasiltu līdz istabas temperatūrai.
- Aplūkojiet skatlodziņā redzamo. Šķīdumam jābūt gan bezkrāsainam vai mazliet iedzeltenam, gan dzidram līdz viegli opalescējošam. Ja pamanāt daļiņas un/vai krāsas maiņu, tad **nelietojiet**. Ja šķīduma izskats vedina raizēties, sazinieties ar farmaceitu un lūdziet palīdzību.



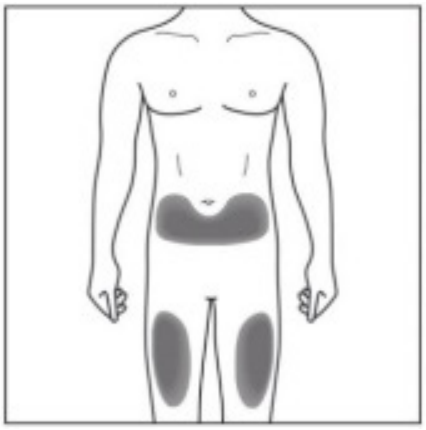
C attēls. Drošības pārbaudes pirms injekcijas

- Aplūkojiet uz pildspalvveida pilnšļirces norādīto derīguma termiņu (EXP). Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja derīguma termiņš ir beidzies.
- Nelietojiet, ja drošības aizdare ir salauzta.

Ja šļirce neiztur kādu no iepriekš uzskaitītajām pārbaudēm, sazinieties ar farmaceitu.

1. Injekcijas vietas izvēle:

- Ieteicamā vieta injicēšanai ir augšstilbu priekšdaļa. Varat injicēt arī vēdera lejasdaļā, taču nedrīkst injicēt 5 cm zonā apkārt nabai (vēdera pogai) (skatīt *D attēlu*).
- Katru reizi, kad sev ievadāt injekciju, izvēlieties citu vietu.
- Neinjicējiet zonās, kur āda ir vārīga, ar zilumiem, apsārtusi, zvīņaina vai sabiezējusi. Izvairieties injicēt zonās, kur ir rētas vai strijas. Psoriāzes gadījumā injekciju nevajadzētu ievadīt psoriāzes perēkļos.



***D attēls**. Injekcijas vietas izvēle*

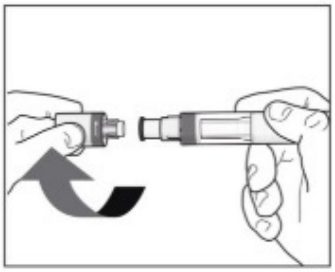
2. Injekcijas vietas notīrīšana:

- Ar ziepēm un ūdeni kārtīgi nomazgājiet rokas.
- Ar spirta salveti apļveida kustībā notīriet injekcijas vietu. Pirms injicēšanas tai jānožūst (skatīt *E attēlu*).
- Notīrītajai vietai nepieskarieties pirms injicēšanas.

E attēls. *Injekcijas vietas notīrīšana*

3. Uzgaļa noņemšana no pildspalvveida pilnšļirces:

- Uzgali noņemiet tikai brīdī, kad viss gatavs injekcijai ar pildspalvveida pilnšļirci.
- Uzgali pagrieziet bultiņu virzienā (skatīt *F attēlu*).
- Tiklīdz uzgalis noņemts, izmetiet to. **Nemēģiniet uzgali uzlikt atpakaļ vietā**.
- Pildspalvveida pilnšļirci izmantojiet ne vēlāk kā 5 minūtes pēc uzgaļa noņemšanas.
- No adatas varētu nopilēt pāris šķidruma pilienu. Tas ir normāli.



F attēls. *Uzgaļa noņemšana*

4. Pildspalvveida pilnšļirces turēšana

- Pildspalvveida pilnšļirci turiet 90 grādu leņķī pret notīrīto injicēšanas vietu (skatīt *G attēlu*).

G attēls. *Pildspalvveida pilnšļirces satvēriens*

Injicēšana

Šis jāizlasa pirms injicēšanas

Injicējot būs dzirdami **2 skaļi klikšķi**:

- **1. klikšķis** norāda, ka injicēšana ir **sākusies**.
- Pēc dažām sekundēm dzirdamais **2. klikšķis** norādīs, ka injicēšana ir **gandrīz** pabeigta.

Pildspalvveida pilnšļirce stingri jānotur pozīcijā pret ādu līdz brīdim, kad kļūst redzams, kā skatlodziņu aizpilda **zaļš indikators** un kustība apstājas.

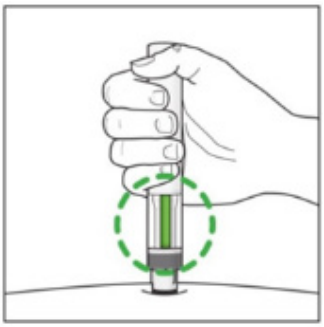
5. Injekcijas sākšana:

- Lai sāktu injekciju, pildspalvveida pilnšļirci stingri piespiediet pie ādas (skatīt *H attēlu*).
- **1. klikšķis** norāda, ka injicēšana ir sākusies.
- Pildspalvveida pilnšļirci **turpiniet** stingri **turēt** pozīcijā pret ādu.
- **Zaļais indikators** rāda injekcijas gaitu.

H attēls. *Injicēšanas sākums*

6. Injekcijas pabeigšana:

- Sadzirdiet **2. klikšķi**. Tas norāda, ka injicēšana ir **gandrīz** pabeigta.
- Pārliecinieties, ka **zaļais indikators** aizpilda skatlodziņu un vairs nekustas (skatīt *I attēlu*).
- Tagad pildspalvveida pilnšļirci var noņemt.

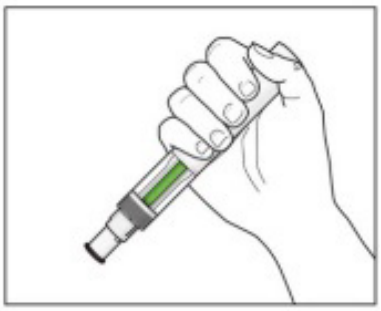


I attēls. *Injicēšanas beigas*

Pēc injicēšanas

7. Pārbaude, vai zaļais indikators aizpilda skatlodziņu (skatīt J attēlu)

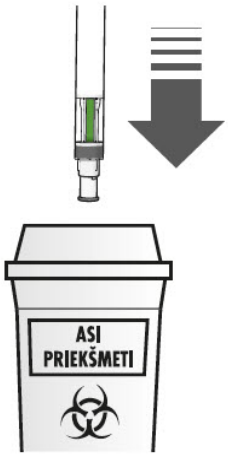
- Tas nozīmē, ka zāles ir ievadītas. Ja zaļais indikators nav redzams, sazinieties ar savu ārstu.
- Injekcijas vietā varētu būt pilīte asiņu. Injekcijas vietai varat uzlikt vates plāksnīti vai gabaliņu marles un 10 sekundes paturēt. Neberzējiet injekcijas vietu. Vajadzības gadījumā uz injekcijas vietas varat pielipināt pārsēju.



J attēls. *Zaļā indikatora pārbaude*

8. Izmantoto pildspalvveida pilnšļirču izmešana:

- Izmantotās pildspalvveida pilnšļirces izmetiet konteinerā asu priekšmetu noglabāšanai (aizveramā, pret sacaurumošanu izturīgā tvertnē). Jūsu un citu cilvēku drošuma apsvērumu un veselības dēļ izlietotās pildspalvveida pilnšļirces nekad nedrīkst izmantot atkārtoti.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet savam ārstam vai farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.



Jautājumu gadījumā konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, kuriem ir informācija par Hefiya.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Hefiya 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
adalimumabum
40 mg/0,4 ml

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Jūsu ārsts Jums iedos arī Pacienta atgādinājuma kartīti, kas satur svarīgu informāciju par drošu lietošanu, ar ko Jums jāiepazīstas pirms Hefiya lietošanas un ārstēšanās laikā ar Hefiya. Glabājiet pie sevis šo Pacienta atgādinājuma kartīti ārstēšanās laikā un 4 mēnešus pēc pēdējās Jums (vai Jūsu bērnam) ievadītās Hefiya injekcijas.
- 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 Hefiya un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Hefiya lietošanas
3. Kā lietot Hefiya
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Hefiya
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Norādījumi par lietošanu

1. Kas ir Hefiya un kādam nolūkam to lieto

Hefiya satur aktīvo vielu adalimumabu, zāles, kas iedarbojas uz organisma imūno (aizsardzības) sistēmu.

Hefiya paredzēts turpmāk minēto iekaisuma slimību ārstēšanai:
- reimatoīdais artrīts,
- poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts,
- ar entezītu saistīts artrīts,
- ankilozējošais spondilīts,
- aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējošā spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma,
- psoriātiskais artrīts,
- perēkļainā psoriāze,
- *hidradenitis suppurativa*,
- Krona slimība,
- čūlainais kolīts,
- neinfekciozs uveīts.

Hefiya aktīvā viela, adalimumabs, ir cilvēka monoklonālā antiviela. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas saistās pie noteikta mērķa.

Adalimumaba mērķis ir cita olbaltumviela, ko sauc par audzēja nekrozes faktoru (*tumour necrosis factor*, TNFα), kura līmenis ir paaugstināts iepriekš minēto iekaisuma slimību gadījumā. Piesaistoties TNFα, Hefiya bloķē tā darbību un mazina iekaisuma procesu šo slimību gadījumā.

Reimatoīdais artrīts

Reimatoīdais artrīts ir iekaisīga locītavu slimība.

Hefiya lieto, lai ārstētu reimatoīdo artrītu pieaugušajiem. Ja Jums ir vidējas vai smagas pakāpes aktīvs reimatoīdais artrīts, Jums vispirms būtu jālieto citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja šīs zāles neiedarbojas pietiekami labi, lai ārstētu Jūsu reimatoīdo artrītu, Jums tiks dots Hefiya.

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

Hefiya var aizkavēt slimības izraisīto locītavu skrimšļu un kaulu bojājumu attīstību un uzlabot locītavu fizikālās funkcijas.

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

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts ir locītavu iekaisuma slimības.

Hefiya lieto, lai ārstētu poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu bērniem un pusaudžiem vecumā no 2 līdz 17 gadiem. Vispirms pacientiem var dot citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksātu. Ja šīs zāles neiedarbosies pietiekami labi, tad pacientiem dos Hefiya.

Ar entezītu saistīts artrīts

Ar entezītu saistīts artrīts ir iekaisīga locītavu un saišu un kaulu savienojumu vietu slimība. Hefiya tiek lietots ar entezītu saistīta artrīta ārstēšanai pacientiem no 6 gadu vecuma.
Pacientiem vispirms var tikt nozīmētas citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts.
Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, pacientiem tiks nozīmēts Hefiya.

Ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējošā spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma

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

Hefiya lieto pieaugušajiem, lai ārstētu šos stāvokļus. Ja Jums ir ankilozējošais spondilīts vai aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējošā spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma, vispirms Jūs saņemsiet citas zāles. Ja šīs zāles neiedarbosies pietiekami labi, Jums dos Hefiya, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

Perēkļainā psoriāze pieaugušajiem un bērniem

Perēkļainā psoriāze ir ādas iekaisuma stāvoklis, kam raksturīgi sārti, plēkšņaini, sabiezējuši ādas plankumi, kas pārklāti ar sudraboti baltām zvīņām. Perēkļainā psoriāze var skart arī nagus, tos sadrupinot, padarot biezus un atdalot no naga gultnes, kas var būt sāpīgi. Tiek uzskatīts, ka psoriāzi izraisa organisma imūnās sistēmas problēma, kas rada pastiprinātu ādas šūnu veidošanos.

Hefiya lieto, lai ārstētu vidēji smagu vai smagu perēkļaino psoriāzi pieaugušajiem. Hefiya izmanto, lai ārstētu smagu perēkļaino psoriāzi bērniem un pusaudžiem vecumā no 4 līdz 17 gadiem, kuriem uz ādas lietotās zāles un apstrāde ar UV stariem nav devusi gaidīto rezultātu vai nav piemērota.

Psoriātiskais artrīts

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

Hefiya lieto, lai ārstētu psoriātisko artrītu pieaugušajiem. Hefiya var palēnināt slimības izraisīto skrimšļa un locītavu kaulu bojāšanos un uzlabot fiziskās funkcijas.

Hidradenitis suppurativa pieaugušajiem un pusaudžiem

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

Hefiya lieto, lai ārstētu:
- vidēji smagu vai smagu *hidradenitis suppurativa* pieaugušajiem un
- vidēji smagu vai smagu *hidradenitis suppurativa* 12-17 gadus veciem pusaudžiem.

Hefiya 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 neiedarbosies pietiekami labi, Jums dos Hefiya.

Krona slimība pieaugušajiem un bērniem

Krona slimība ir iekaisīga zarnu slimība.

Hefiya lieto, lai ārstētu:
- vidēji smagu vai smagu Krona slimību pieaugušajiem un
- vidēji smagu vai smagu Krona slimību bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem.

Ja Jums ir Krona slimība, vispirms Jums dos citas zāles. Ja šīs zāles Jums neiedarbosies pietiekami labi, Jums parakstīs Hefiya, lai mazinātu Krona slimības pazīmes un simptomus.

Čūlainais kolīts pieaugušajiem un bērniem

Čūlainais kolīts ir resnās zarnas iekaisuma slimība.

Hefiya lieto, lai ārstētu:
- vidēji smagu vai smagu čūlaino kolītu pieaugušajiem un
- vidēji smagu vai smagu čūlaino kolītu bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem.

Ja Jums ir čūlainais kolīts, tad vispirms var tikt doti citi slimību mazinoši medikamenti. Ja šīs zāles neiedarbosies pietiekami labi, Jums dos Hefiya, lai mazinātu čūlainā kolīta pazīmes un simptomus.

Neinfekciozs uveīts pieaugušajiem un bērniem

Neinfekciozs uveīts ir iekaisīga rakstura slimība, kas bojā noteiktas acs daļas. Šis iekaisums var pasliktināt redzi un/vai radīt plankumus acī (melnus punktus vai smalkas līnijas, kas kustas redzes laukā). Hefiya samazina šo iekaisumu.

Hefiya tiek lietots, lai ārstētu:
- pieaugušos, kuriem ir neinfekciozs uveīts kopā ar acs mugurējās daļas iekaisumu;
- bērnus no 2 gadu vecuma, kuriem ir hronisks neinfekciozs uveīts kopā ar acs priekšējās daļas iekaisumu.

Vispirms Jums var dot citas slimību mazinošas zāles. Ja Jums nebūs vērojama pietiekami laba atbildes reakcija uz šīm zālēm, Jums dos Hefiya.

2. Kas Jums jāzina pirms Hefiya lietošanas

Nelietojiet Hefiya šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret adalimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir smaga infekcija, arī tuberkuloze, sepse (asins saindēšanās) vai cita oportūnistiska infekcija (neparasta infekcija, kas saistīta ar novājinātu imūnsistēmu). Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, nogurums, bojāti zobi (skatīt "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").
- Ja Jums ir vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir bijušas vai ir nopietnas problēmas ar sirdi (skatīt "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Hefiya lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Alerģiska reakcija

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

Infekcijas

- Ja Jums ir infekcija, arī ilgstoša vai lokāla (piemēram, apakšstilba čūla), konsultējieties ar savu ārstu pirms Hefiya lietošanas. Ja šaubāties, vērsieties pie sava ārsta.
- Jūs varat vieglāk iegūt infekciju, kamēr ārstējaties ar Hefiya. Šis risks var paaugstināties, ja Jums ir pavājināta plaušu funkcija. Šīs infekcijas var būt smagas, un tās var būt, piemēram, tuberkuloze, vīrusu, sēnīšu, parazītu vai baktēriju, vai citu neparastu infekciozu organismu izraisītas infekcijas 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 uz laiku pārtraukt Hefiya lietošanu.

Tuberkuloze (TB)

- Tā kā pacientiem, kas ārstējās ar adalimumabu, bijuši saslimšanas gadījumi ar tuberkulozi, Jūsu ārsts pirms ārstēšanas ar Hefiya pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes pazīmes vai simptomi. Pārbaude ietvers medicīnisku novērtēšanu, kas ietver pilnu slimību vēstures ievākšanu un sijājošus izmeklējumus (piemēram, krūšu daļas rentgenuzņēmumu un tuberkulīna testu). Pārbaudes veikšana un rezultāti jāieraksta Jūsu **Pacienta atgādinājuma kartītē**. Ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums kādreiz ir bijusi tuberkuloze vai ja Jūs esat bijis ciešā kontaktā ar kādu, kuram bijusi tuberkuloze. Ārstēšanas laikā var rasties tuberkuloze, pat ja Jūs jau esat saņēmis profilaktisku prettuberkulozes terapiju. Ja tuberkulozes simptomi (pastāvīgs klepus, ķermeņa masas samazināšanās, enerģijas trūkums, viegls drudzis) vai jebkura cita infekcija rodas ārstēšanas laikā vai pēc tās, nekavējoties pastāstiet par to ārstam.

Ceļojot iegūta/periodiska infekcija

- Pastāstiet ārstam, ja Jūs esat dzīvojis vai ceļojis apvidos, kur sēnīšu infekcijas, piemēram, histoplazmoze, kokcidioidomikoze vai blastomikoze, ir ļoti bieži sastopamas.
- Pastāstiet ārstam, ja Jums bijušas periodiskas infekcijas vai citi stāvokļi, kas paaugstina infekcijas risku.

B hepatīta vīruss

- Pastāstiet ārstam, ja esat B hepatīta vīrusa (HBV) nēsātājs, ja Jums ir aktīva HBV infekcija vai domājat, ka Jums ir risks inficēties ar HBV. Jūsu ārstam ir jāveic Jums HBV tests. Adalimumabs var no jauna aktivēt HBV infekciju cilvēkiem, kuri ir šī vīrusa nēsātāji. Dažos gadījumos, īpaši ja lietojat citas zāles, kas nomāc imūno sistēmu, HBV infekcijas reaktivācija var apdraudēt dzīvību.

Vecums vairāk nekā 65 gadi

- Ja Jūs esat vecāks par 65 gadiem, tad Hefiya lietošanas laikā, Jūs varat būt vairāk uzņēmīgs pret infekcijām. Hefiya 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.

Operācijas vai stomatoloģiskas procedūras

- Ja Jums paredzētas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras, pastāstiet ārstam, ka Jūs saņemat Hefiya. Jūsu ārsts var ieteikt uz laiku pārtraukt Hefiya lietošanu.

Demielinizējoša slimība

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

Vakcīnas

- Noteiktas vakcīnas satur dzīvus, taču novājinātus slimību izraisošus baktēriju vai vīrusu veidus, un infekciju izraisīšanas dēļ vakcīnas nedrīkst lietot, kamēr ārstējaties ar Hefiya. Konsultējieties ar ārstu pirms saņemat jebkuru vakcīnu. Bērniem pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Hefiya, ja iespējams, jābūt vakcinētiem ar visām vakcīnām, kas viņu vecumam paredzētas vakcinācijas kalendārā. Ja Hefiya saņemat grūtniecības laikā, Jūsu mazulim var būt paaugstināts risks iegūt infekciju apmēram piecus mēnešus 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 Hefiya, lai viņi var pieņemt lēmumu, kad Jūsu mazulim ir jāsaņem jebkāda vakcīna.

Sirds mazspēja

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

Drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana vai bālums

- Dažiem pacientiem organisms var neveidot pietiekami daudz asins šūnu, kas cīnās pret infekcijām vai palīdz apturēt asiņošanu. Ja Jums sākas drudzis, kas nepāriet, vai ja 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 pieaugušiem pacientiem, kuri lietojuši adalimumabu vai citus TNFα blokatorus. Cilvēkiem, kuriem ir smagāks reimatoīdais artrīts jau ilgstoši, var būt lielāks vidējais risks saslimt ar limfomu un leikozi (vēžiem, kas ietekmē asins šūnas un kaulu smadzenes). Ja lietojat Hefiya, tad limfomas, leikozes un cita veida vēža attīstības risks var paaugstināties. Retos gadījumos pacientiem, kuri lietojuši adalimumabu, tika novērota specifiska, smagas formas limfoma. Daži no šiem pacientiem tika ārstēti arī ar zālēm azatioprīnu vai merkaptopurīnu. Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs lietojat azatioprīnu vai merkaptopurīnu kopā ar Hefiya.
- Pacientiem, kuri lietojuši adalimumabu, novēroti nemelanomas ādas vēža gadījumi. Ja terapijas laikā vai pēc tam rodas jaunas ādas bojājumu zonas vai ja mainās esošo bojājumu pazīmes vai zonas, pasakiet to savam ārstam.
- Ar citu TNFα 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 esat liels smēķētājs, Jums jāapspriež ar ārstu, vai ārstēšana ar TNFα blokatoru Jums ir piemērota.

Autoimūnas slimības

- Retos gadījumos ārstēšana ar Hefiya 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 Hefiya lietošanas uzsākšanas jāsaņem visas nepieciešamās vakcīnas.

Citas zāles un Hefiya

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

Hefiya var lietot vienlaicīgi ar metotreksātu vai zināmiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (sulfasalazīns, hidroksihlorohīns, leflunomīds un injicējamie zelta preparāti), kortikosteroīdiem vai pretsāpju līdzekļiem, arī nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem.

Hefiya nedrīkst lietot kopā ar zālēm, kas satur aktīvo vielu anakinru vai abataceptu, jo paaugstinās nopietnu infekciju attīstības risks. Gan adalimumaba, gan cita TNF-antagonista lietošana kombinācijā ar anakinru un abataceptu nav ieteicama tāpēc, ka iespējams paaugstināts risks infekciju, arī nopietnu infekciju attīstībai un citu veidu iespējamai farmakoloģiskai mijiedarbībai. 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 Hefiya.
- Ja Jums ir iestājusies grūtniecība, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu par šo zāļu lietošanu.
- Hefiya grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja tas ir nepieciešams.
- Saskaņā ar grūtniecības pētījumu, iedzimtu defektu risks gadījumos, kad mātes grūtniecības laikā bija saņēmušas adalimumabu, nepārsniedza risku, kāds bija tad, ja mātes ar to pašu slimību adalimumabu nesaņēma.

- Hefiya drīkst lietot barošanas ar krūti periodā.
- Ja Jūs saņemat Hefiya 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 Hefiya.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Hefiya satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) uz 0,4 ml devu, būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā lietot Hefiya

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

Hefiya ieteicamās devas katrai apstiprinātajai indikācijai ir norādītas turpmāk tabulā. Ja Jums nepieciešama cita deva, ārsts var nozīmēt cita stipruma Hefiya.

Reimatoīdais artrīts, psoriātisks artrīts, ankilozējošais spondilīts vai aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējošā spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma		
Vecums vai ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Pieaugušie	Viena 40 mg deva katru otro nedēļu	Reimatoīdā artrīta gadījumā metotreksāta lietošana tiek turpināta, kamēr tiek lietots Hefiya. Ja Jūsu ārsts noteicis, ka metotreksāts nav jālieto, Hefiya var lietot vienu pašu. Ja Jums ir reimatoīdais artrīts un Jūs nesaņemat metotreksātu vienlaicīgi ar Hefiya, Jūsu ārsts var izlemt dot 40 mg Hefiya katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts		
Vecums vai ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Bērni no 2 gadu vecuma, pusaudži un pieaugušie, kuru ķermeņa masa ir 30 kg vai vairāk	40 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams
Bērnino 2 gadu vecuma un pusaudži, kuru ķermeņa masa ir no 10 kg līdz mazāk par 30 kg	20 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams

Ar entezītu saistīts artrīts		
Vecums vai ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Bērni no 6 gadu vecuma, pusaudži un pieaugušie, kuru ķermeņa masa ir 30 kg vai vairāk	40 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams
Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži, kuru ķermeņa masa ir no 15 kg līdz mazāk par 30 kg	20 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams

Perēkļainā psoriāze		
Vecums vai ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Pieaugušie	Sākumdeva 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc tam pa 40 mg katru otro nedēļu, sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas ievadīšanas.	Jums jāturpina injicēt Hefiya tik ilgi, cik ārsts Jums teicis. Ja šī deva neiedarbojas pietiekami labi, Jūsu ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Perēkļainā psoriāze bērniem		
Vecums vai ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Bērni un pusaudži no 4 līdz 17 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir 30 kg vai vairāk	Sākumdeva ir 40 mg, pēc vienas nedēļas vēl 40 mg. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams
Bērni un pusaudži no 4 līdz 17 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir no 15 kg līdz mazāk par 30 kg	Sākumdeva ir 20 mg, pēc vienas nedēļas vēl 20 mg. Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams

Hidradenitis suppurativa		
Vecums vai ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Pieaugušie	Sākumdeva ir 160 mg deva (četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai divas 40 mg injekcijas dienā divas dienas pēc kārtas), pēc tam 80 mg deva (ievadīta divu 40 mg injekciju veidā vienā dienā) pēc divām nedēļām. Vēl pēc divām nedēļām turpināt ar 40 mg devu katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu, kā norādījis Jūsu ārsts.	Jums ir ieteicams katru dienu veikt ādas bojājumu ārēju antiseptisku apstrādi.
Pusaudži no 12 līdz 17 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir vairāk par 30 kg	Sākumdeva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot ar nākamo nedēļu.	Ja šī deva neiedarbojas 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.

Krona slimība		
Vecums vai ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Pieaugušie	Sākumdeva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot pēc divām nedēļām. Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, Jūsu ārsts var parakstīt 160 mg sākumdevu (četru 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai divu 40 mg injekciju veidā dienā divas dienas pēc kārtas), tad 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Ja šī deva neiedarbojas pietiekami labi, Jūsu ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Krona slimība bērniem		
Vecums vai ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Bērni un pusaudži no 6 līdz 17 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir 40 kg vai vairāk	Sākumdeva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot pēc divām nedēļām. Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, Jūsu ārsts var parakstīt 160 mg sākumdevu (četru 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai divu 40 mg injekciju veidā dienā divas dienas pēc kārtas), tad 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Ja šī deva neiedarbojas pietiekami labi, Jūsu bērna ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.
Bērni un pusaudži no 6 līdz 17 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir mazāk par 40 kg	Sākumdeva ir 40 mg, pēc tam 20 mg katru otro nedēļu, sākot pēc divām nedēļām. Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, ārsts var parakstīt 80 mg sākumdevu (divu 40 mg injekciju veidā vienā dienā) un pēc tam 40 mg, sākot pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.	Ja šī deva neiedarbojas pietiekami labi, Jūsu bērna ārsts var palielināt devu ievadīšanas biežumu līdz 20 mg katru nedēļu.

Čūlainais kolīts		
Vecums vai ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Pieaugušie	Sākumdeva ir 160 mg (četru 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai divu 40 mg injekciju veidā dienā divas dienas pēc kārtas), tad 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Ja šī deva neiedarbojas pietiekami labi, Jūsu ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Čūlainais kolīts bērniem		
Vecums vai ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 40 kg	Pirmā deva ir 160 mg (četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai pa divām 40 mg injekcijām dienā divas dienas pēc kārtas), pēc divām nedēļām – 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā). Pēc tam parastā deva ir 80 mg katru otro nedēļu.	Pacientiem, kas lieto 80 mg katru otro nedēļu, sasniedzot 18 gadu vecumu jāturpina lietot izrakstītā deva.
Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg	Pirmā deva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc divām nedēļām – 40 mg (viena 40 mg injekcija). Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Pacientiem, kas lieto 40 mg katru otro nedēļu, sasniedzot 18 gadu vecumu jāturpina lietot izrakstītā deva.

Neinfekciozs uveīts		
Vecums vai ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Pieaugušie	Sākumdeva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas), pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas.	Neinfekciozā uveīta gadījumā Hefiya lietošanas laikā var turpināt lietot kortikosteroīdus vai citas zāles, kas ietekmē imūno sistēmu. Hefiya var lietot arī vienu pašu. Jums jāturpina injicēt Hefiya tik ilgi, cik norādījis Jūsu ārsts.
Bērni un pusaudži no 2 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir 30 kg vai vairāk	40 mg katru otro nedēļu.	Jūsu ārsts var nozīmēt arī 80 mg sākumdevu, kas var tikt lietota vienu nedēļu pirms parasto 40 mg devu lietošanas uzsākšanas katru otro nedēļu. Hefiya ieteicams lietot kombinācijā ar metotreksātu.
Bērni un pusaudži no 2 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir mazāk par 30 kg	20 mg katru otro nedēļu.	Jūsu ārsts var nozīmēt arī 40 mg sākumdevu, kas var tikt lietota vienu nedēļu pirms parasto 20 mg devu lietošanas uzsākšanas katru otro nedēļu. Hefiya ieteicams lietot kombinācijā ar metotreksātu.

Lietošanas metode un ievadīšanas veids

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

Sīkāki norādījumi par to, kā injicēt Hefiya, ir 7. punktā "**Norādījumi par lietošanu**".

Ja esat lietojis Hefiya vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat injicējis Hefiya biežāk, nekā noteikts, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu un paskaidrojiet, ka esat ievadījis vairāk, nekā vajadzīgs. Vienmēr ņemiet līdzi zāļu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis lietot Hefiya

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

Ja pārtraucat lietot Hefiya

Lēmums par Hefiya lietošanas pārtraukšanu ir jāapspriež ar ārstu. Pēc lietošanas 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 4 vai vairāk mēnešus pēc pēdējās Hefiya injekcijas.

Nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību, ja pamanāt kādu no šīm alerģiskas reakcijas vai sirds mazspējas pazīmēm

- izteikti izsitumi, nātrene;
- pietūkusi seja, plaukstas, pēdas;
- apgrūtināta elpošana, rīšana;
- aizdusa slodzes laikā vai atguļoties vai pēdu pietūkums.

Iespējami drīz konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums ir:

- infekcijas pazīmes un simptomi - drudzis, slikta dūša, brūces, bojāti zobi, dedzinoša sajūta urinējot, vājums vai nogurums, vai klepus;
- tādi nervu darbības traucējumu simptomi kā tirpšana, nejutīgums, redzes dubultošanās vai roku vai kāju vājums;
- tādas ādas vēža pazīmes kā uztūkums vai vaļējs jēlums, kas nedzīst;
- pazīmes un simptomi, kas liecina par asins sastāva pārmaiņām, piemēram, nepārejošs drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums.

Tālāk nosauktie simptomi novēroti adalimumaba lietošanas gadījumā:

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

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

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 infekcijas;
- mutes dobuma infekcijas (tai skaitā zobu infekcijas un aukstumpumpas);
- dzimumceļu infekcijas;
- urīnceļu infekcijas;
- sēnīšinfekcijas;
- locītavu infekcijas;
- labdabīgi audzēji;
- ādas vēzis;
- alerģiskas reakcijas (tai skaitā sezonāla alerģija);
- dehidratācija;
- garastāvokļa pārmaiņas (tai skaitā depresija);
- trauksme;
- grūtības aizmigt;
- jušanas traucējumi, piemēram, tirpšana, durstīšanas sajūta vai nejutība;
- migrēna;
- nervu saknīšu nospieduma simptomi (tai skaitā muguras lejasdaļas sāpes un kāju sāpes);
- redzes traucējumi;
- acu iekaisums;
- plakstiņu iekaisums un acu pietūkums;
- reibonis (telpas rotēšanas sajūta);
- sajūta, ka sirds darbojas ļoti ātri;
- augsts asinsspiediens;
- pietvīkums;
- hematoma (blīvs pietūkums ar recekļainām 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 (šķidruma uzkrāšanās ķermenī, kuras dēļ pietūkst audi);
- drudzis;
- trombocītu skaita mazināšanās asinīs ar paaugstinātu asiņošanas vai asinsizplūdumu risku;
- dzīšanas traucējumi.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- neparastas infekcijas (tai skaitā tuberkuloze un citas infekcijas), kas rodas, ja samazināta organisma pretošanās spēja slimībai);
- neiroloģiskas infekcijas (tai skaitā vīrusu meningīts);
- acu infekcijas;
- bakteriālas infekcijas;
- divertikulīts (resno zarnu iekaisums un infekcija);
- vēzis, piemēram, vēzis, kas skar limfātisko sistēmu (limfoma), un melanoma (ādas vēža paveids);
- imūni traucējumi, kas var skart plaušas, ādu un limfmezglus (visbiežāk izpaužas kā stāvoklis, ko sauc par sarkoidozi);
- vaskulīts (iekaisums asinsvados);
- trīce (drebēšana);
- neiropātija (nervu bojājums);
- insults;
- dzirdes zudums, džinkstēšana;
- neregulāra sirdsdarbība, piemēram, sirds pārsitieni;
- sirdsdarbības traucējumi, kuru rezultātā var rasties elpas trūkums vai potīšu pietūkums;
- sirdslēkme;
- maisiņš lielas artērijas sieniņā, vēnas iekaisums un trombs, asinsvada aizsprostošanās;
- plaušu slimības, kas izraisa elpas trūkumu (tai skaitā iekaisums);
- plaušu embolija (aizsprostojums plaušu artērijā);
- izsvīdums pleiras telpā (pārmērīga šķidruma uzkrāšanās pleiras dobumā);
- aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas rada smagas sāpes vēderā un mugurā;
- rīšanas traucējumi;
- sejas tūska (pietūkums);
- žultspūšļa iekaisums, žultsakmeņi;
- aknu aptaukošanās (tauku uzkrāšanās aknu šūnās);
- svīšana naktīs;
- rēta;
- patoloģiska muskuļu noārdīšanās;
- sistēmiska sarkanā vilkēde (imūnsistēmas darbības traucējums ar ādas, sirds, plaušu, locītavu un citu orgānu sistēmu iekaisumu);
- 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, redzes nerva iekaisums un *Guillain-Barré* sindroms, stāvoklis, kas var izraisīt muskuļu vājumu, dīvainas sajūtas, tirpšanu rokās un ķermeņa augšdaļā);
- sirdsdarbības apstāšanās;
- plaušu fibroze (rētošanās plaušās);
- zarnu plīsums (caurums zarnu sieniņā);
- hepatīts (aknu iekaisums);
- B hepatīta infekcijas reaktivācija;
- autoimūnais hepatīts (aknu iekaisums, ko izraisījusi paša organisma imūnā sistēma);
- ādas vaskulīts (asinsvadu iekaisums ādā);

- Stīvensa-Džonsona sindroms (dzīvību apdraudoša reakcija ar gripai līdzīgiem simptomiem un tulznainiem izsitumiem);
- sejas tūska (pietūkums), kas saistīta ar alerģiskām reakcijām;
- *erythema multiforme* (iekaisuši ādas izsitumi);
- sarkanajai vilkēdei līdzīgs sindroms;
- angioneirotiskā tūska (lokāls ādas pietūkums);
- lihenoīda 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);
- Merkela šūnu karcinoma (ādas vēža paveids);
- Kapoši sarkoma – rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpursarkani bojājumi uz ādas;
- aknu mazspēja;
- stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu, pasliktināšanās (kad izsitumiem uz ādas pievienojas muskuļu vājums);
- ķermeņa masas pieaugums (vairumam pacientu ķermeņa masas pieaugums bija neliels).

Dažām adalimumaba lietotājiem novērotajām blakusparādībām nav simptomu, un tās var atklāt, tikai veicot asins analīzes. Šādas blakusparādības:

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk nekā 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 kalcija līmenis asinīs;
- zems fosfāta līmenis asinīs;
- augsts cukura līmenis asinīs;
- augsts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs;
- autoantivielas asinīs;
- zems kālija līmenis asinīs.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- paaugstināts bilirubīna līmenis (asinsanalīzes par aknām).

Reti (var ietekmēt līdz 1 no 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 šajā instrukcijā nav minētas. 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 Hefiya

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes/blistera/kastītes pēc ““EXP”. 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

Vajadzības gadījumā (piemēram, ceļojot), Hefiya var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) ne ilgāk kā 42 dienas, noteikti sargājot no gaismas. Tiklīdz pilnšļirce izņemta no ledusskapja uzglabāšanai istabas temperatūrā, tā **jāizlieto ne vēlāk kā pēc 42 dienām vai jāiznīcina** – pat tādā gadījumā, ja vēlāk atlikta atpakaļ ledusskapī. Jums ir jāpieraksta datums, kad pilnšļirce pirmoreiz izņemta no ledusskapja, un datums, pēc kura tā jāiznīcina.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Hefiya satur

- Aktīvā viela ir adalimumabs. Katra pilnšļirce satur 40 mg adalimumaba 0,4 ml šķīduma.
- Pārējās sastāvdaļas ir adipīnskābe, mannīts (E 421), polisorbāts 80(E 433), sālsskābe (E 507), nātrija hidroksīds (E 524) un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu “Hefiya satur nātriju”).

Hefiya ārējais izskats un iepakojums

Hefiya 40 mg šķīdums injekcijām (injekcijai) pilnšļircē tiek piegādāts kā 0,4 ml dzidra līdz viegli opalescējoša, bezkrāsaina vai mazliet iedzeltena šķīduma.

Hefiya tiek piegādāts vienreizlietojamā šļircē no dzidra I tipa stikla ar nerūsošā tērauda 29. izmēra adatu ar adatas aizsargmehānismu ar ielokiem pirkstiem, ar adatas uzgali no gumijas (termoplastikas elastomērs) un plastmasas virzuļa kātu, tā satur 0,4 ml šķīduma.

Hefiya pilnšļirces iepakotas kārbās pa 1 un 2 pilnšļircēm.
Vairāku kastīšu iepakojumā ir 6 pilnšļirces (3 iepakojumi pa 2) ar Hefiya.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.
Hefiya ir pieejams pilnšļircēs un pildspalvveida pilnšļircēs.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

Ražotājs

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Austrija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austrija

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

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Tel: +420 234 142 222

Danmark/Norge/Ísland/Sverige
Sandoz A/S
Tlf./Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Deutschland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España
Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France
Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska
Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország
Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 99644126

Nederland
Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska
Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România
Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia
Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Slovenija
Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

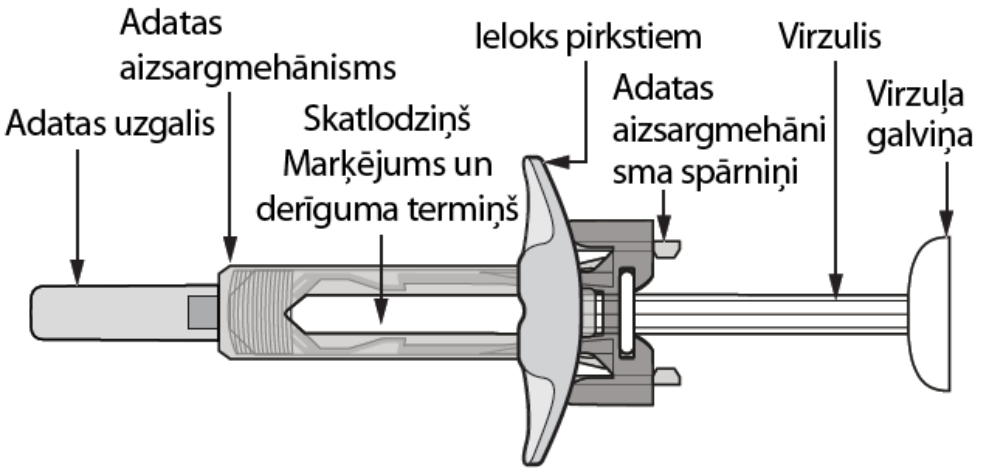
Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu.

7. Norādījumi par lietošanu

Lai izvairītos no iespējamām infekcijām un lai zāles visādā ziņā lietotu pareizi, ir svarīgi ievērot šos norādījumus.

Pirms Hefiya injicēšanas noteikti jāizlasa šie norādījumi par lietošanu, tie jāievēro un jāizpilda. Veselības aprūpes speciālista uzdevums – pirms Jūsu patstāvīgās injicēšanas pirmoreiz – ir parādīt, kā pareizi sagatavot un injicēt Hefiya, izmantojot vienas devas pilnšļirci. Jautājumu gadījumā apspriedieties ar savu veselības aprūpes speciālistu.

Hefiya vienreizlietojamā pilnšļirce ar adatas aizsargmehānismu ar pieliekamu ieloku pirkstiem



A attēls. Hefiya vienreizlietojamā pilnšļirce ar adatas aizsargmehānismu un ieloku pirkstiem

Jums svarīgi faktori:

- pilnšļirci **nelietot**, ja blistera aizdare ir saplēsta, jo tad šļirces lietošana var izrādīties nedroša;
- iepakojuma kārbu **neatvērt** pirms gatavības izmantot šļirci;
- pilnšļirci **nekad neatstāt** bez uzraudzības vietā, kur to varētu aiztikt citi cilvēki;
- šļirci **nelietot**, ja pēc nomešanas zemē tā izskatās bojāta vai ja zemē to nometāt ar noņemtu adatas uzgali;
- adatas uzgali **nenoņemt** ātrāk kā tikai tieši pirms injicēšanas;
- uzmanīties un adatas aizsargmehānisma spārniņiem **nepieskarties** pirms lietošanas. Ja tiem pieskaras, tad adatas aizsargmehānisms var aktivizēties par ātru;
- pirkstu ieloku **nenoņemt** pirms injicēšanas;
- lai injekcija būtu patīkamāka, Hefiya **injicēt** 15–30 minūtes pēc izņemšanas no ledusskapja;
- izmantoto šļirci izmest uzreiz pēc izmantošanas. **Pilnšļirci nedrīkst izmantot atkārtoti.** Skatīt **"4. Izmantoto pilnšļirču izmešana"** šo lietošanas norādījumu beigu daļā.

Kā jāuzglabā Hefiya vienas devas pilnšļirce?

- Iepakojuma kārba ar pilnšļircēm jāuzglabā ledusskapī 2–8 °C temperatūrā.
- Vajadzības gadījumā (piemēram, ceļojot) Hefiya var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) ne ilgāk kā 42 dienas, noteikti sargājot no gaismas. Tiklīdz pilnšļirce izņemta no ledusskapja uzglabāšanai istabas temperatūrā, tā **jāizlieto ne vēlāk kā pēc 42 dienām vai jāiznīcina –** pat tādā gadījumā, ja vēlāk atlikta atpakaļ ledusskapī. Jums jāpieraksta datums, kad pilnšļirce pirmoreiz izņemta no ledusskapja, un datums, pēc kura tā jāiznīcina.
- Pilnšļirces jāuzglabā oriģinālajā kārbā līdz to izmantošanas brīdim, lai pasargātu no gaismas.
- Pilnšļirces nedrīkst uzglabāt ļoti lielā karstumā vai aukstumā.
- Pilnšļirces nedrīkst sasaldēt.

Hefiya un visas zāles uzglabāt bērniem nepieejamā vietā.

Kas nepieciešams injicēšanai?

Uz tīras, līdzenas virsmas nolieciet šeit nosauktos priekšmetus.
Pilnšļirces iepakojuma kārbā ir:

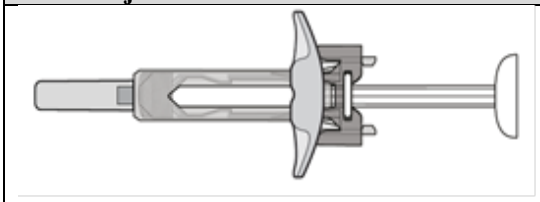
- Hefiya pilnšļirce/pilnšļirces (skatīt ***A attēlu***). Katra pilnšļirce satur 40 mg/0,4 ml adalimumaba.

Hefiya pilnšļirces iepakojuma kārbā neatrodas (skatīt ***B attēlu***):

- spirta salvete,
- vates plāksnīte vai marles gabaliņš,
- asiem priekšmetiem paredzēts atkritumu konteiners. Skatīt **"4. Izmantoto pilnšļirču izmešana"** šo lietošanas norādījumu beigu daļā,
- pārsējs.

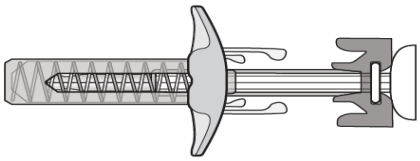
B attēls. Priekšmeti, kuru **nav** iepakojuma kārbā

Pirms injicēšanas



C attēls. Adatas aizsargmehānisms nav aktivizēts – šļirce ir gatava izmantošanai

- Šajā konfigurācijā adatas aizsargmehānisms **NAV AKTIVIZĒTS**.
- Šļirce ir gatava izmantošanai (skatīt ***C attēlu***).



D attēls. Adatas aizsargmehānisms ir aktivizēts – šļirci neizmantot!

- Šajā konfigurācijā adatas aizsargmehānisms ir **AKTIVIZĒTS**.
- **NEIZMANTOJIET** šļirci (skatīt ***D attēlu***).

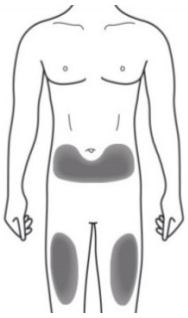
Šļirces sagatavošana

- Lai injekcija būtu patīkamāka, no ledusskapja izņemiet iepakojuma kārbu ar pilnšļirci un apmēram 15–30 minūtes **neatvērtu** atstājiet uz darba virsmas, lai tā sasiltu līdz istabas temperatūrai.
- No blisteriepakojuma izņemiet pilnšļirci.
- Aplūkojiet skatlodziņā redzamo. Šķīdumam jābūt gan bezkrāsainam vai mazliet iedzeltenam, gan dzidram līdz viegli opalescējošam. Ja pamanāt daļiņas un/vai krāsas maiņu, tad nelietojiet. Ja šķīduma izskats Jums rada bažas, sazinieties ar farmaceitu un lūdziet palīdzību.
- **Nelietojiet** pilnšļirci, ja tā ir salauzta vai ja adatas aizsargmehānisms ir aktivizēts. Pilnšļirci un tās iesaiņojumu aizgādājiet atpakaļ uz aptieku.
- Aplūkojiet uz pilnšļirces norādīto derīguma termiņu (EXP). Nelietojiet pinšļirci, ja derīguma termiņš ir beidzies.

Ja šļirce neiztur kādu no iepriekš uzskaitītajām pārbaudēm, sazinieties ar farmaceitu.

1. Injekcijas vietas izvēle:

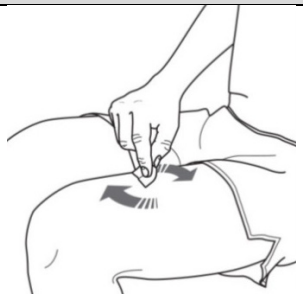
- Ieteicamā vieta injicēšanai ir augšstilbu priekšdaļa. Varat injicēt arī vēdera lejasdaļā, taču nedrīkst injicēt 5 cm zonā apkārt nabai (vēdera pogai) (skatīt ***E attēlu***).
- Katru reizi, kad sev ievadāt injekciju, izvēlieties citu vietu.
- Neinjicējiet zonās, kur āda ir vārīga, ar zilumiem, apsārtusi, zvīņaina vai sabiezējusi. Izvairieties injicēt zonās, kur ir rētas vai strijas. Psoriāzes gadījumā injekciju nevajadzētu ievadīt psoriāzes perēkļos.



E attēls. Injekcijas vietas izvēle

2. Injekcijas vietas notīrīšana:

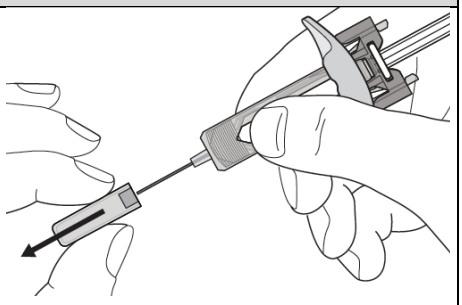
- Ar ziepēm un ūdeni kārtīgi nomazgājiet rokas.
- Ar spirta salveti apļveida kustībā notīriet injekcijas vietu. Pirms injicēšanas ļaujiet tai nožūt (skatīt ***F attēlu***).
- Notīrītajai vietai **nepieskarieties** pirms injicēšanas.



F attēls. Injekcijas vietas notīrīšana

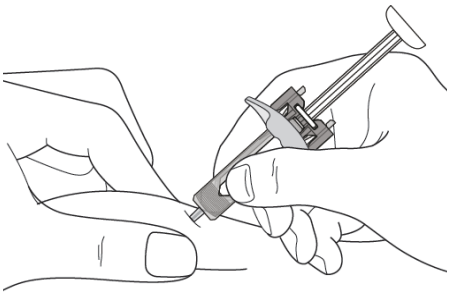
3.	Injekcijas ievade:

- Lai no pilnšļirces noņemtu adatas uzgali, paraujiet to taisnā virzienā (skatīt ***G attēlu***).
- Adatas uzgali izmetiet.
- Adatas galā varētu būt redzams šķidruma piliens. Tas ir normāli.



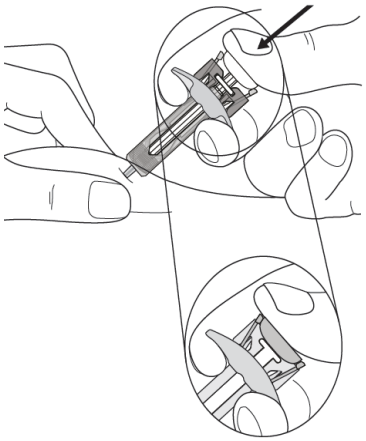
G attēls. Adatas uzgaļa noņemšana

- Uzmanīgi saspiediet ādu injicēšanas vietā (skatīt ***H attēlu***).
- Adatu ādā ievadiet tā, kā parādīts attēlā.
- Adatu iebīdiet pilnā dziļumā, lai zāles varētu ievadīt pilnā apjomā.
- Pilnšļirci izmantojiet ne vēlāk kā 5 minūtes pēc uzgaļa noņemšanas.



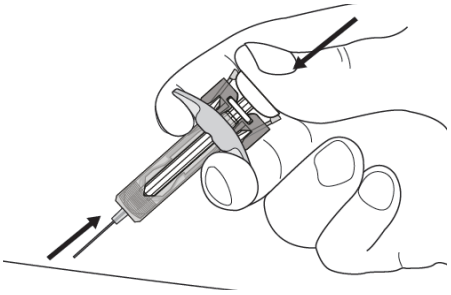
H attēls. Adatas ievade

- Pilnšļirci turiet tā, kā tas parādīts attēlā (skatīt ***I attēlu***).
- Virzuli lēni spiediet lejup tiktāl, cik tas virzās, tādējādi virzuļa galviņa pilnībā būs starp adatas aizsargmehānisma spārniņiem.
- Virzuļa galviņu turiet nospiestu pavisam lejā un vienlaikus šļirci 5 sekundes noturiet vietā.



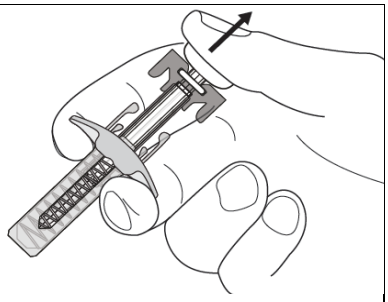
I attēls. Šļirces pozīcija turot

- **Virzuļa galviņu turiet nospiestu pavisam lejā** un vienlaikus no injicēšanas vietas taisni izvelciet adatu un atlaidiet ādu (skatīt ***J attēlu***).



J attēls. Adatas izvilkšana taisnā virzienā

- Lēni atvelciet virzuli, bet adatas drošības aizsargmehānisms automātiski nosegs adatas redzamo daļu (skatīt ***K attēlu***).
- Injekcijas vietā varētu būt pilīte asiņu. Injekcijas vietai varat uzlikt vates plāksnīti vai gabaliņu marles un 10 sekundes paturēt. Neberzējiet injekcijas vietu. Vajadzības gadījumā uz injekcijas vietas varat pielipināt pārsēju.



K attēls. Virzuļa atvilkšana lēnā kustībā

4.	**Izmantoto šļirču izmešana:**

- Izmantoto šļirci izmetiet konteinerā asu priekšmetu noglabāšanai (aizveramā, pret sacaurumošanu izturīgā tvertnē, skatīt *L attēlu*). Jūsu un citu cilvēku drošuma apsvērumu un veselības dēļ nekad nedrīkst atkārtoti izmantot ne adatas, ne izlietotās šļirces.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet savam ārstam vai farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

L attēls. Izmantotās pilnšļirces izmešana

Jautājumu gadījumā konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, kuriem ir informācija par Hefiya.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Hefiya 40 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
adalimumabum
40 mg/0,4 ml

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Jūsu ārsts Jums iedos arī **Pacienta atgādinājuma kartīti**, kas satur svarīgu informāciju par drošu lietošanu, ar ko Jums jāiepazīstas pirms Hefiya lietošanas un ārstēšanās laikā ar Hefiya. Glabājiet pie sevis šo **Pacienta atgādinājuma kartīti** ārstēšanās laikā un 4 mēnešus pēc pēdējās Jums (vai Jūsu bērnam) ievadītās Hefiya injekcijas.
- 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 Hefiya un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Hefiya lietošanas
3. Kā lietot Hefiya
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Hefiya
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Norādījumi par lietošanu

1. Kas ir Hefiya un kādam nolūkam to lieto

Hefiya satur aktīvo vielu adalimumabu, zāles, kas iedarbojas uz organisma imūno (aizsardzības) sistēmu.

Hefiya paredzēts turpmāk minēto iekaisuma slimību ārstēšanai:
- reimatoīdais artrīts,
- poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts,
- ar entezītu saistīts artrīts,
- ankilozējošais spondilīts,
- aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējošā spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma,
- psoriātiskais artrīts,
- perēkļainā psoriāze,
- *hidradenitis suppurativa*,
- Krona slimība,
- čūlainais kolīts,
- neinfekciozs uveīts.

Hefiya aktīvā viela, adalimumabs, ir cilvēka monoklonālā antiviela. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas saistās pie noteikta mērķa.

Adalimumaba mērķis ir cita olbaltumviela, ko sauc par audzēja nekrozes faktoru (*tumour necrosis factor*, TNFα), kura līmenis ir paaugstināts iepriekš minēto iekaisuma slimību gadījumā. Piesaistoties TNFα, Hefiya bloķē tā darbību un mazina iekaisuma procesu šo slimību gadījumā.

Reimatoīdais artrīts

Reimatoīdais artrīts ir iekaisīga locītavu slimība.

Hefiya lieto, lai ārstētu reimatoīdo artrītu pieaugušajiem. Ja Jums ir vidējas vai smagas pakāpes aktīvs reimatoīdais artrīts, Jums vispirms būtu jālieto citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja šīs zāles neiedarbojas pietiekami labi, lai ārstētu Jūsu reimatoīdo artrītu, Jums tiks dots Hefiya.

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

Hefiya var aizkavēt slimības izraisīto locītavu skrimšļu un kaulu bojājumu attīstību un uzlabot locītavu fizikālās funkcijas.

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

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts ir locītavu iekaisuma slimības, kas parasti pirmoreiz parādās bērnībā.

Hefiya lieto, lai ārstētu poliartikulāru juvenīlu idiopātisku artrītu bērniem un pusaudžiem vecumā no 2 līdz 17 gadiem. Vispirms pacientiem var dot citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksātu. Ja šīs zāles neiedarbosies pietiekami labi, tad pacientiem dos Hefiya.

Ar entezītu saistīts artrīts

Ar entezītu saistīts artrīts ir iekaisīga locītavu un saišu un kaulu savienojumu vietu slimība. Hefiya tiek lietots ar entezītu saistīta artrīta ārstēšanai pacientiem no 6 gadu vecuma.
Pacientiem vispirms var tikt nozīmētas citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts.
Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, pacientiem tiks nozīmēts Hefiya.

Ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējošā spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma

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

Hefiya lieto pieaugušajiem, lai ārstētu šos stāvokļus. Ja Jums ir ankilozējošais spondilīts vai aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējošā spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma, vispirms Jūs saņemsiet citas zāles. Ja šīs zāles neiedarbosies pietiekami labi, Jums dos Hefiya, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

Perēkļainā psoriāze pieaugušajiem un bērniem

Perēkļainā psoriāze ir ādas iekaisuma stāvoklis, kam raksturīgi sārti, plēkšņaini, sabiezējuši ādas plankumi, kas pārklāti ar sudraboti baltām zvīņām. Perēkļainā psoriāze var skart arī nagus, tos sadrupinot, padarot biezus un atdalot no naga gultnes, kas var būt sāpīgi. Tiek uzskatīts, ka psoriāzi izraisa organisma imūnās sistēmas problēma, kas rada pastiprinātu ādas šūnu veidošanos.

Hefiya lieto, lai ārstētu vidēji smagu vai smagu perēkļaino psoriāzi pieaugušajiem. Hefiya izmanto, lai ārstētu smagu perēkļaino psoriāzi bērniem un pusaudžiem vecumā no 4 līdz 17 gadiem, kuriem uz ādas lietotās zāles un apstrāde ar UV stariem nav devusi gaidīto rezultātu vai nav piemērota.

Psoriātiskais artrīts

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

Hefiya lieto, lai ārstētu psoriātisko artrītu pieaugušajiem. Hefiya var palēnināt slimības izraisīto skrimšļa un locītavu kaulu bojāšanos un uzlabot fiziskās funkcijas.

Hidradenitis suppurativa pieaugušajiem un pusaudžiem

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

Hefiya lieto, lai ārstētu:
- vidēji smagu vai smagu *hidradenitis suppurativa* pieaugušajiem un
- vidēji smagu vai smagu *hidradenitis suppurativa* pusaudžiem no 12 līdz 17 gadu vecumam.

Hefiya 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 neiedarbosies pietiekami labi, Jums dos Hefiya.

Krona slimība pieaugušajiem un bērniem

Krona slimība ir iekaisīga zarnu slimība.

Hefiya lieto, lai ārstētu:
- vidēji smagu vai smagu Krona slimību pieaugušajiem un
- vidēji smagu vai smagu Krona slimību bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz17 gadiem.

Ja Jums ir Krona slimība, vispirms Jums dos citas zāles. Ja šīs zāles Jums neiedarbosies pietiekami labi, Jums parakstīs Hefiya, lai mazinātu Krona slimības pazīmes un simptomus.

Čūlainais kolīts pieaugušajiem un bērniem

Čūlainais kolīts ir resnās zarnas iekaisuma slimība.

Hefiya lieto, lai ārstētu:
- vidēji smagu vai smagu čūlaino kolītu pieaugušajiem un
- vidēji smagu vai smagu čūlaino kolītu bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem. Ja Jums ir čūlainais kolīts, tad vispirms var tikt doti citi slimību mazinoši medikamenti.

Ja šīs zāles neiedarbosies pietiekami labi, Jums dos Hefiya, lai mazinātu čūlainā kolīta pazīmes un simptomus.

Neinfekciozs uveīts pieaugušajiem un bērniem

Neinfekciozs uveīts ir iekaisīga rakstura slimība, kas bojā noteiktas acs daļas. Šis iekaisums var pasliktināt redzi un/vai radīt plankumus acī (melnus punktus vai smalkas līnijas, kas kustas redzes laukā). Hefiya samazina šo iekaisumu.

Hefiya tiek lietots, lai ārstētu:
- pieaugušos, kuriem ir neinfekciozs uveīts kopā ar acs mugurējās daļas iekaisumu;
- bērnus no 2 gadu vecuma, kuriem ir hronisks neinfekciozs uveīts kopā ar acs priekšējās daļas iekaisumu.

Vispirms Jums var dot citas slimību mazinošas zāles. Ja Jums nebūs vērojama pietiekami laba atbildes reakcija uz šīm zālēm, Jums dos Hefiya.

2. Kas Jums jāzina pirms Hefiya lietošanas

Nelietojiet Hefiya šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret adalimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir smaga infekcija, arī tuberkuloze, sepse (asins saindēšanās) vai cita oportūnistiska infekcija (neparasta infekcija, kas saistīta ar novājinātu imūnsistēmu). Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, nogurums, bojāti zobi (skatīt "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").
- Ja Jums ir vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir bijušas vai ir nopietnas problēmas ar sirdi (skatīt "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Hefiya lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Alerģiska reakcija

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

Infekcijas

- Ja Jums ir infekcija, arī ilgstoša vai lokāla (piemēram, apakšstilba čūla), konsultējieties ar savu ārstu pirms Hefiya lietošanas. Ja šaubāties, vērsieties pie sava ārsta.
- Jūs varat vieglāk iegūt infekciju, kamēr ārstējaties ar Hefiya. Šis risks var paaugstināties, ja Jums ir pavājināta plaušu funkcija. Šīs infekcijas var būt smagas, un tās var būt, piemēram, tuberkuloze, vīrusu, sēnīšu, parazītu vai baktēriju, vai citu neparastu infekciozu organismu izraisītas infekcijas 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 uz laiku pārtraukt Hefiya lietošanu.

Tuberkuloze (TB)

- Tā kā pacientiem, kas ārstējās ar adalimumabu, bijuši saslimšanas gadījumi ar tuberkulozi, Jūsu ārsts pirms ārstēšanas ar Hefiya pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes pazīmes vai simptomi. Pārbaude ietvers medicīnisku novērtēšanu, kas ietver pilnu slimību vēstures ievākšanu un sijājošus izmeklējumus (piemēram, krūšu daļas rentgenuzņēmumu un tuberkulīna testu). Pārbaudes veikšana un rezultāti jāieraksta Jūsu **Pacienta atgādinājuma kartītē**. Ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums kādreiz ir bijusi tuberkuloze vai ja Jūs esat bijis ciešā kontaktā ar kādu, kuram bijusi tuberkuloze. Ārstēšanas laikā var rasties tuberkuloze, pat ja Jūs jau esat saņēmis profilaktisku prettuberkulozes terapiju. Ja tuberkulozes simptomi (pastāvīgs klepus, ķermeņa masas samazināšanās, enerģijas trūkums, viegls drudzis) vai jebkura cita infekcija rodas ārstēšanas laikā vai pēc tās, nekavējoties pastāstiet par to ārstam.

Ceļojot iegūta/periodiska infekcija

- Pastāstiet ārstam, ja Jūs esat dzīvojis vai ceļojis apvidos, kur sēnīšu infekcijas, piemēram, histoplazmoze, kokcidioidomikoze vai blastomikoze, ir ļoti bieži sastopamas.

- Pastāstiet ārstam, ja Jums bijušas periodiskas infekcijas vai citi stāvokļi, kas paaugstina infekcijas risku.

B hepatīta vīruss

- Pastāstiet ārstam, ja esat B hepatīta vīrusa (HBV) nēsātājs, ja Jums ir aktīva HBV infekcija vai domājat, ka Jums ir risks inficēties ar HBV. Jūsu ārstam ir jāveic Jums HBV tests. Adalimumabs var no jauna aktivēt HBV infekciju cilvēkiem, kuri ir šī vīrusa nēsātāji. Dažos gadījumos, īpaši ja lietojat citas zāles, kas nomāc imūno sistēmu, HBV infekcijas reaktivācija var apdraudēt dzīvību.

Vecums vairāk nekā 65 gadi

- Ja Jūs esat vecāks par 65 gadiem, tad Hefiya lietošanas laikā, Jūs varat būt vairāk uzņēmīgs pret infekcijām. Hefiya 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.

Operācijas vai stomatoloģiskas procedūras

- Ja Jums paredzētas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras, pastāstiet ārstam, ka Jūs saņemat Hefiya. Jūsu ārsts var ieteikt uz laiku pārtraukt Hefiya lietošanu.

Demielinizējoša slimība

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

Vakcīnas

- Noteiktas vakcīnas satur dzīvus, taču novājinātus slimību izraisošus baktēriju vai vīrusu veidus, un infekciju izraisīšanas dēļ vakcīnas nedrīkst lietot, kamēr ārstējaties ar Hefiya. Konsultējieties ar ārstu pirms saņemat jebkuru vakcīnu. Bērniem pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Hefiya, ja iespējams, jābūt vakcinētiem ar visām vakcīnām, kas viņu vecumam paredzētas vakcinācijas kalendārā. Ja Hefiya saņemat grūtniecības laikā, Jūsu mazulim var būt paaugstināts risks iegūt infekciju apmēram piecus mēnešus 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 Hefiya, lai viņi var pieņemt lēmumu, kad Jūsu mazulim ir jāsaņem jebkāda vakcīna.

Sirds mazspēja

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

Drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana vai bālums

- Dažiem pacientiem organisms var neveidot pietiekami daudz asins šūnu, kas cīnās pret infekcijām vai palīdz apturēt asiņošanu. Ja Jums sākas drudzis, kas nepāriet, vai ja 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 pieaugušiem pacientiem, kuri lietojuši adalimumabu vai citus TNFα blokatorus. Cilvēkiem, kuriem ir smagāks reimatoīdais artrīts jau ilgstoši, var būt lielāks vidējais risks saslimt ar limfomu un leikozi (vēžiem, kas ietekmē asins šūnas un kaulu smadzenes). Ja lietojat Hefiya, tad limfomas, leikozes un cita veida vēža attīstības risks var paaugstināties. Retos gadījumos pacientiem, kuri lietojuši adalimumabu, tika novērota specifiska, smagas formas limfoma. Daži no šiem pacientiem tika ārstēti arī ar zālēm azatioprīnu vai merkaptopurīnu. Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs lietojat azatioprīnu vai merkaptopurīnu kopā ar Hefiya.
- Pacientiem, kuri lietojuši adalimumabu, novēroti nemelanomas ādas vēža gadījumi. Ja terapijas laikā vai pēc tam rodas jaunas ādas bojājumu zonas vai ja mainās esošo bojājumu pazīmes vai zonas, pasakiet to savam ārstam.
- Ar citu TNFα 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 esat liels smēķētājs, Jums jāapspriež ar ārstu, vai ārstēšana ar TNFα blokatoru Jums ir piemērota.

Autoimūnas slimības

- Retos gadījumos ārstēšana ar Hefiya 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 Hefiya lietošanas uzsākšanas jāsaņem visas nepieciešamās vakcīnas.

Citas zāles un Hefiya

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

Hefiya var lietot vienlaicīgi ar metotreksātu vai zināmiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (sulfasalazīns, hidroksihlorohīns, leflunomīds un injicējamie zelta preparāti), kortikosteroīdiem vai pretsāpju līdzekļiem, arī nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem.

Hefiya nedrīkst lietot kopā ar zālēm, kas satur aktīvo vielu anakinru vai abataceptu, jo paaugstinās nopietnu infekciju attīstības risks. Gan adalimumaba, gan cita TNF-antagonista lietošana kombinācijā ar anakinru un abataceptu nav ieteicama tāpēc, ka iespējams paaugstināts risks infekciju, arī nopietnu infekciju attīstībai un citu veidu iespējamai farmakoloģiskai mijiedarbībai. 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 Hefiya.
- Ja Jums ir iestājusies grūtniecība, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu par šo zāļu lietošanu.
- Hefiya grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja tas ir nepieciešams.
- Saskaņā ar grūtniecības pētījumu, iedzimtu defektu risks gadījumos, kad mātes grūtniecības laikā bija saņēmušas adalimumabu, nepārsniedza risku, kāds bija tad, ja mātes ar to pašu slimību adalimumabu nesaņēma.

- Hefiya drīkst lietot barošanas ar krūti periodā.
- Ja Jūs saņemat Hefiya 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 Hefiya.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Hefiya satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) uz 0,4 ml devu, būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā lietot Hefiya

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

Hefiya ieteicamās devas katrai apstiprinātajai indikācijai ir norādītas turpmāk tabulā. Ja Jums nepieciešama cita deva, ārsts var nozīmēt cita stipruma Hefiya.

Reimatoīdais artrīts, psoriātisks artrīts, ankilozējošais spondilīts vai aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējošā spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma		
Vecums vai ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Pieaugušie	Viena 40 mg deva katru otro nedēļu.	Reimatoīdā artrīta gadījumā metotreksāta lietošana tiek turpināta, kamēr tiek lietots Hefiya. Ja Jūsu ārsts noteicis, ka metotreksāts nav jālieto, Hefiya var lietot vienu pašu. Ja Jums ir reimatoīdais artrīts un Jūs nesaņemat metotreksātu vienlaicīgi ar Hefiya, Jūsu ārsts var izlemt dot 40 mg Hefiya katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts		
Vecums vai ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Bērni no 2 gadu vecuma, pusaudži un pieaugušie, kuru ķermeņa masa ir 30 kg vai vairāk	40 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams
Bērni no 2 gadu vecuma un pusaudži , kuru ķermeņa masa ir no 10 kg līdz mazāk par 30 kg	20 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams

Ar entezītu saistīts artrīts		
Vecums vai ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Bērni no 6 gadu vecuma, pusaudži un pieaugušie, kuru ķermeņa masa ir 30 kg vai vairāk	40 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams
Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu no 15 līdz 30 kg	20 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams

Perēkļainā psoriāze		
Vecums vai ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Pieaugušie	Sākumdeva 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc tam pa 40 mg katru otro nedēļu, sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas ievadīšanas.	Jums jāturpina injicēt Hefiya tik ilgi, cik ārsts Jums teicis. Ja šī deva neiedarbojas pietiekami labi, Jūsu ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Perēkļainā psoriāze bērniem		
Vecums vai ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Bērni un pusaudži no 4 līdz 17 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir 30 kg vai vairāk	Sākumdeva ir 40 mg, pēc vienas nedēļas vēl 40 mg. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Nav piemērojams
Bērni un pusaudži no 4 līdz 17 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir no 15 kg līdz mazāk par 30 kg	Sākumdeva ir 20 mg, pēc vienas nedēļas vēl 20 mg. Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu	Nav piemērojams

Hidradenitis suppurativa		
Vecums vai ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Pieaugušie	Sākumdeva ir 160 mg deva (četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai divas 40 mg injekcijas dienā divas dienas pēc kārtas), pēc tam 80 mg deva (ievadīta divu 40 mg injekciju veidā vienā dienā) pēc divām nedēļām. Vēl pēc divām nedēļām turpināt ar 40 mg devu katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu, kā norādījis Jūsu ārsts.	Jums ir ieteicams katru dienu veikt ādas bojājumu ārēju antiseptisku apstrādi.
Pusaudži no 12 līdz 17 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir vairāk par 30 kg	Sākumdeva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot ar nākamo nedēļu.	Ja šī deva neiedarbojas 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.

Krona slimība		
Vecums vai ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Pieaugušie	Sākumdeva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot pēc divām nedēļām. Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, Jūsu ārsts var parakstīt 160 mg sākumdevu (četru 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai divu 40 mg injekciju veidā dienā divas dienas pēc kārtas), tad 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Ja šī deva neiedarbojas pietiekami labi, Jūsu ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Krona slimība bērniem		
Vecums vai ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Bērni un pusaudži no 6 līdz 17 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir 40 kg vai vairāk	Sākumdeva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot pēc divām nedēļām. Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, Jūsu ārsts var parakstīt 160 mg sākumdevu (četru 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai divu 40 mg injekciju veidā dienā divas dienas pēc kārtas), tad 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Ja šī deva neiedarbojas pietiekami labi, Jūsu bērna ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.
Bērni un pusaudži no 6 līdz 17 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir mazāk par 40 kg	Sākumdeva ir 40 mg, pēc tam 20 mg katru otro nedēļu, sākot pēc divām nedēļām. Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, ārsts var parakstīt 80 mg sākumdevu (divu 40 mg injekciju veidā vienā dienā) un pēc tam 40 mg, sākot pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.	Ja šī deva neiedarbojas pietiekami labi, Jūsu bērna ārsts var palielināt devu ievadīšanas biežumu līdz 20 mg katru nedēļu.

Čūlainais kolīts		
Vecums vai ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Pieaugušie	Sākumdeva ir 160 mg (četru 40 mg injekciju veidā vienā dienā vai divu 40 mg injekciju veidā dienā divas dienas pēc kārtas), tad 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Ja šī deva neiedarbojas pietiekami labi, Jūsu ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Čūlainais kolīts bērniem		
Vecums vai ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 40 kg	Pirmā deva ir 160 mg (četras 40 mg injekcijas vienā dienā vai pa divām 40 mg injekcijām dienā divas dienas pēc kārtas), pēc divām nedēļām – 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā). Pēc tam parastā deva ir 80 mg katru otro nedēļu.	Pacientiem, kas lieto 80 mg katru otro nedēļu, sasniedzot 18 gadu vecumu jāturpina lietot izrakstītā deva.
Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg	Pirmā deva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas vienā dienā), pēc divām nedēļām – 40 mg (viena 40 mg injekcija). Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Pacientiem, kas lieto 40 mg katru otro nedēļu, sasniedzot 18 gadu vecumu jāturpina lietot izrakstītā deva.

Neinfekciozs uveīts		
Vecums vai ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Pieaugušie	Sākumdeva ir 80 mg (divas 40 mg injekcijas), pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas.	Neinfekciozā uveīta gadījumā Hefiya lietošanas laikā var turpināt lietot kortikosteroīdus vai citas zāles, kas ietekmē imūno sistēmu. Hefiya var lietot arī vienu pašu. Jums jāturpina injicēt Hefiya tik ilgi, cik norādījis Jūsu ārsts.
Bērni un pusaudži no 2 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir 30 kg vai vairāk	40 mg katru otro nedēļu.	Jūsu ārsts var nozīmēt arī 80 mg sākumdevu, kas var tikt lietota vienu nedēļu pirms parasto 40 mg devu lietošanas uzsākšanas katru otro nedēļu. Hefiya ieteicams lietot kombinācijā ar metotreksātu.
Bērni un pusaudži no 2 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir mazāk par 30 kg	20 mg katru otro nedēļu.	Jūsu ārsts var nozīmēt arī 40 mg sākumdevu, kas var tikt lietota vienu nedēļu pirms parasto 20 mg devu lietošanas uzsākšanas katru otro nedēļu. Hefiya ieteicams lietot kombinācijā ar metotreksātu.

Lietošanas metode un ievadīšanas veids

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

Sīkāki norādījumi par to, kā injicēt Hefiya, ir 7. punktā "**Norādījumi par lietošanu**".

Ja esat lietojis Hefiya vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat injicējis Hefiya biežāk, nekā noteikts, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu un paskaidrojiet, ka esat ievadījis vairāk, nekā vajadzīgs. Vienmēr ņemiet līdzi zāļu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis lietot Hefiya

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

Ja pārtraucat lietot Hefiya

Lēmums par Hefiya lietošanas pārtraukšanu ir jāapspriež ar ārstu. Pēc lietošanas 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 4 vai vairāk mēnešus pēc pēdējās Hefiya injekcijas.

Nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību, ja pamanāt kādu no šīm alerģiskas reakcijas vai sirds mazspējas pazīmēm:

- izteikti izsitumi, nātrene;
- pietūkusi seja, plaukstas, pēdas;
- apgrūtināta elpošana, rīšana;
- aizdusa slodzes laikā vai atguļoties vai pēdu pietūkums.

Iespējami drīz konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums ir:

- infekcijas pazīmes un simptomi - drudzis, slikta dūša, brūces, bojāti zobi, dedzinoša sajūta urinējot, vājums vai nogurums, vai klepus;
- tādi nervu darbības traucējumu simptomi kā tirpšana, nejutīgums, redzes dubultošanās vai roku vai kāju vājums;
- tādas ādas vēža pazīmes kā uztūkums vai vaļējs jēlums, kas nedzīst;
- pazīmes un simptomi, kas liecina par asins sastāva pārmaiņām, piemēram, nepārejošs drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums.

Tālāk nosauktie simptomi novēroti adalimumaba lietošanas gadījumā:

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

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

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 infekcijas;
- mutes dobuma infekcijas (tai skaitā zobu infekcijas un aukstumpumpas);
- dzimumceļu infekcijas;
- urīnceļu infekcijas;
- sēnīšinfekcijas;
- locītavu infekcijas;
- labdabīgi audzēji;
- ādas vēzis;
- alerģiskas reakcijas (tai skaitā sezonāla alerģija);
- dehidratācija;
- garastāvokļa pārmaiņas (tai skaitā depresija);
- trauksme;
- grūtības aizmigt;
- jušanas traucējumi, piemēram, tirpšana, durstīšanas sajūta vai nejutība;
- migrēna;
- nervu saknīšu nospieduma simptomi (tai skaitā muguras lejasdaļas sāpes un kāju sāpes);
- redzes traucējumi;
- acu iekaisums;
- plakstiņu iekaisums un acu pietūkums;
- reibonis (telpas rotēšanas sajūta);
- sajūta, ka sirds darbojas ļoti ātri;
- augsts asinsspiediens;
- pietvīkums;
- hematoma (blīvs pietūkums ar recekļainām 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 (šķidruma uzkrāšanās ķermenī, kuras dēļ pietūkst audi);
- drudzis;
- trombocītu skaita mazināšanās asinīs ar paaugstinātu asiņošanas vai asinsizplūdumu risku;
- dzīšanas traucējumi.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- neparastas infekcijas (tai skaitā tuberkuloze un citas infekcijas), kas rodas, ja samazināta organisma pretošanās spēja slimībai);
- neiroloģiskas infekcijas (tai skaitā vīrusu meningīts);
- acu infekcijas;
- bakteriālas infekcijas;
- divertikulīts (resno zarnu iekaisums un infekcija);
- vēzis, piemēram, vēzis, kas skar limfātisko sistēmu (limfoma), un melanoma (ādas vēža paveids);
- imūni traucējumi, kas var skart plaušas, ādu un limfmezglus (visbiežāk izpaužas kā stāvoklis, ko sauc par sarkoidozi);
- vaskulīts (iekaisums asinsvados);
- trīce (drebēšana);
- neiropātija (nervu bojājums);
- insults;
- dzirdes zudums, džinkstēšana;
- neregulāra sirdsdarbība, piemēram, sirds pārsitieni;
- sirdsdarbības traucējumi, kuru rezultātā var rasties elpas trūkums vai potīšu pietūkums;
- sirdslēkme;
- maisiņš lielas artērijas sieniņā, vēnas iekaisums un trombs, asinsvada aizsprostošanās;
- plaušu slimības, kas izraisa elpas trūkumu (tai skaitā iekaisums);
- plaušu embolija (aizsprostojums plaušu artērijā);
- izsvīdums pleiras telpā (pārmērīga šķidruma uzkrāšanās pleiras dobumā);
- aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas rada smagas sāpes vēderā un mugurā;
- rīšanas traucējumi;
- sejas tūska (pietūkums);
- žultspūšļa iekaisums, žultsakmeņi;
- aknu aptaukošanās (tauku uzkrāšanās aknu šūnās);
- svīšana naktīs;
- rēta;
- patoloģiska muskuļu noārdīšanās;
- sistēmiska sarkanā vilkēde (imūnsistēmas darbības traucējums ar ādas, sirds, plaušu, locītavu un citu orgānu sistēmu iekaisumu);
- 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, redzes nerva iekaisums un *Guillain-Barré* sindroms, stāvoklis, kas var izraisīt muskuļu vājumu, dīvainas sajūtas, tirpšanu rokās un ķermeņa augšdaļā);
- sirdsdarbības apstāšanās;
- plaušu fibroze (rētošanās plaušās);
- zarnu plīsums (caurums zarnu sieniņā);
- hepatīts (aknu iekaisums);
- B hepatīta infekcijas reaktivācija;
- autoimūnais hepatīts (aknu iekaisums, ko izraisījusi paša organisma imūnā sistēma);
- ādas vaskulīts (asinsvadu iekaisums ādā);

- Stīvensa-Džonsona sindroms (dzīvību apdraudoša reakcija ar gripai līdzīgiem simptomiem un tulznainiem izsitumiem);
- sejas tūska (pietūkums), kas saistīta ar alerģiskām reakcijām;
- *erythema multiforme* (iekaisuši ādas izsitumi);
- sarkanajai vilkēdei līdzīgs sindroms;
- angioneirotiskā tūska (lokāls ādas pietūkums);
- lihenoīda 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);
- Merkela šūnu karcinoma (ādas vēža paveids);
- Kapoši sarkoma – rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpursarkani bojājumi uz ādas;
- aknu mazspēja;
- stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu, pasliktināšanās (kad izsitumiem uz ādas pievienojas muskuļu vājums);
- ķermeņa masas pieaugums (vairumam pacientu ķermeņa masas pieaugums bija neliels).

Dažām adalimumaba lietotājiem novērotajām blakusparādībām nav simptomu, un tās var atklāt, tikai veicot asins analīzes. Šādas blakusparādības:

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk nekā 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 kalcija līmenis asinīs;
- zems fosfāta līmenis asinīs;
- augsts cukura līmenis asinīs;
- augsts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs;
- autoantivielas asinīs;
- zems kālija līmenis asinīs.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- paaugstināts bilirubīna līmenis (asinsanalīzes par aknām).

Reti (var ietekmēt līdz 1 no 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 šajā instrukcijā nav minētas.

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 Hefiya

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes/blistera/kastītes pēc ““EXP”. 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

Vajadzības gadījumā (piemēram, ceļojot), Hefiya var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) ne ilgāk kā 42 dienas, noteikti sargājot no gaismas. Tiklīdz pildspalvveida pilnšļirce izņemta no ledusskapja uzglabāšanai istabas temperatūrā, tā **jāizlieto ne vēlāk kā pēc 42 dienām vai jāiznīcina** – pat tādā gadījumā, ja vēlāk atlikta atpakaļ ledusskapī. Jums ir jāpieraksta datums, kad pildspalvveida pilnšļirce pirmoreiz izņemta no ledusskapja, un datums, pēc kura tā jāiznīcina.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Hefiya satur

- Aktīvā viela ir adalimumabs. Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 40 mg adalimumaba 0,4 ml šķīduma.
- Pārējās sastāvdaļas ir adipīnskābe, mannīts (E 421), polisorbāts 80(E 433), sālsskābe (E 507), nātrija hidroksīds (E 524) un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu “Hefiya satur nātriju”).

Hefiya ārējais izskats un iepakojums

Hefiya 40 mg šķīdums injekcijām (injekcijai) pildspalvveida pilnšļircē tiek piegādāts kā 0,4 ml dzidra līdz viegli opalescējoša, bezkrāsaina vai mazliet iedzeltena šķīduma.

Hefiya tiek piegādāts vienreizlietojamā pilnšļircē, kas iemontēta trīssšķautņu formas pildspalvveida tvertnē ar caurspīdīgu skatlodziņu un marķējumu. Šļirce pildspalvveida tvertnes iekšpusē ir izgatavota no I tipa stikla, tai ir nerūsošā tērauda 29. izmēra adata un iekšējs adatas uzgalis no gumijas (termoplastikas elastomērs), šļirce satur 0,4 ml šķīduma.

Hefiya pildspalvveida pilnšļirces iepakotas kārbās pa 1, 2 un 4 pildspalvveida pilnšļircēm.
Vairāku kastīšu iepakojumā ir 6 pildspalvveida pilnšļirces (3 iepakojumi pa 2) ar Hefiya.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.
Hefiya ir pieejams pilnšļircē un pildspalvveida pilnšļircē.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

Ražotājs

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Austrija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austrija

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

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Tel: +420 234 142 222

Danmark/Norge/Ísland/Sverige
Sandoz A/S
Tlf./Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Deutschland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España
Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország
Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 99644126

Nederland
Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska
Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

France
Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska
Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia
Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România
Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija
Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

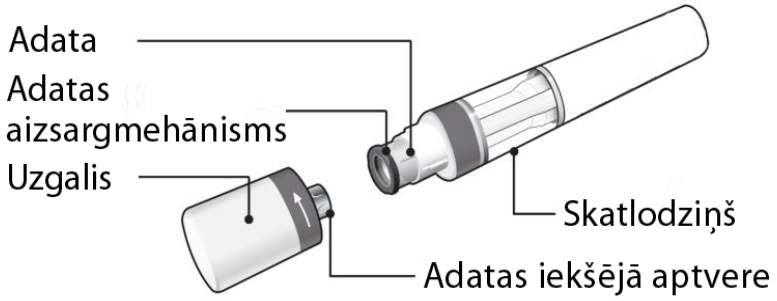
Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu.

7. Norādījumi par lietošanu

Lai izvairītos no iespējamām infekcijām un lai Hefiya visādā ziņā lietotu pareizi, ir svarīgi ievērot šos norādījumus.

Pirms Hefiya injicēšanas noteikti jāizlasa šie norādījumi par lietošanu, tie jāievēro un jāizpilda. Veselības aprūpes speciālista uzdevums – pirms Jūsu patstāvīgās injicēšanas pirmoreiz – ir parādīt, kā pareizi sagatavot un injicēt Hefiya, izmantojot Hefiya vienas devas pildspalvveida pilnšļirci. Jautājumu gadījumā apspriedieties ar savu veselības aprūpes speciālistu.

Hefiya vienreizlietojamā pildspalvveida pilnšļirce



A attēls. Hefiya pildspalvveida pilnšļirces daļas

A attēlā pildspalvveida pilnšļirce attēlota ar noņemtu uzgali. Līdz injicēšanas brīdim uzgali **nenoņemiet**.

Jums svarīgi faktori:

- pildspalvveida pilnšļirci **nelietot**, ja iepakojuma kārbiņas aizdare vai drošības aizdare uz pildspalvveida pilnšļirces ir saplēsta;
- uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci ārējā iepakojuma kārbā līdz gatavībai izmantot;
- pildspalvveida pilnšļirci **nekad neatstāt** bez uzraudzības vietā, kur to varētu aiztikt citi cilvēki;
- **nelietot** pildspalvveida pilnšļirci, ja tā tika nomesta zemē, tā izskatās bojāta vai ja zemē to nometāt ar noņemtu uzgali;
- lai injekcija būtu patīkamāka, Hefiya **injicēt** 15–30 minūtes pēc izņemšanas no ledusskapja;
- izmantoto pildspalvveida pilnšļirci izmest uzreiz pēc izmantošanas. **Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst izmantot atkārtoti.** Skatīt **"8. Izmantoto pildspalvveida pilnšļirču izmešana"** šo lietošanas norādījumu beigu daļā.

Kā jāuzglabā pildspalvveida pilnšļirce?

- Pildspalvveida pilnšļirce jāuzglabā ledusskapī 2–8 °C temperatūrā.
- Vajadzības gadījumā, piemēram, ceļojot, Hefiya var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) ne ilgāk kā 42 dienas, noteikti sargājot no gaismas. Tiklīdz pildspalvveida pilnšļirce izņemta no ledusskapja uzglabāšanai istabas temperatūrā, tā **jāizlieto ne vēlāk kā pēc 42 dienām vai jāiznīcina –** pat tādā gadījumā, ja vēlāk atlikta atpakaļ ledusskapī. Jums jāpieraksta datums, kad pilnšļirce pirmoreiz izņemta no ledusskapja, un datums, pēc kura tā jāiznīcina.
- Pildspalvveida pilnšļirce jāuzglabā oriģinālajā kārbiņā līdz tās izmantošanas brīdim, lai pasargātu no gaismas.
- Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst uzglabāt ļoti lielā karstumā vai aukstumā.
- Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst sasaldēt.

Hefiya un visas zāles uzglabāt bērniem nepieejamā vietā.

Kas nepieciešams injicēšanai?

Uz tīras, līdzenas virsmas nolieciet šeit nosauktos priekšmetus.
Iepakojuma kārbā ir:

- Hefiya pildspalvveida pilnšļirce/pildspalvveida pilnšļirces (skatīt ***A attēlu***). Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 40 mg/0,4 ml adalimumaba.

Pildspalvveida pilnšļirces iepakojuma kārbā neatrodas (skatīt ***B attēlu***):

- spirta salvete,
- vates plāksnīte vai marles gabaliņš,
- asiem priekšmetiem paredzēts atkritumu konteiners. Skatīt **"8. Izmantoto pildspalvveida pilnšļirču izmešana"** šo lietošanas norādījumu beigu daļā,
- pārsējs.

B attēls. Priekšmeti, kuru nav iepakojuma kārbā

Pirms injicēšanas

Pildspalvveida pilnšļirces sagatavošana

- Lai injekcija būtu patīkamāka, pildspalvveida pilnšļirci no ledusskapja izņemiet 15–30 minūtes pirms Hefiya injicēšanas, lai tā sasiltu līdz istabas temperatūrai.
- Aplūkojiet skatlodziņā redzamo. Šķīdumam jābūt gan bezkrāsainam vai mazliet iedzeltenam, gan dzidram līdz viegli opalescējošam. **Nelietojiet** to, ja pamanāt daļiņas un/vai krāsas maiņu. Šķīdumā varētu saskatīt mazus gaisa burbuļus; tas ir normāli. Ja šķīduma izskats vedina raizēties, sazinieties ar farmaceitu un lūdziet palīdzību.

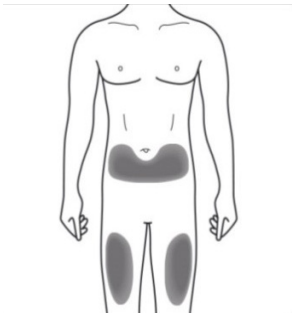
C attēls. Drošības pārbaudes pirms injekcijas

- Aplūkojiet uz pildspalvveida pilnšļirces norādīto derīguma termiņu (EXP) (skatīt ***C attēlu***). Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja derīguma termiņš ir beidzies.
- Nelietojiet, ja drošības aizdare ir salauzta.

Ja šļirce neiztur kādu no iepriekš uzskaitītajām pārbaudēm, sazinieties ar farmaceitu.

1. Injekcijas vietas izvēle:

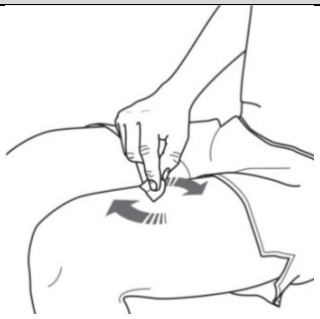
- Ieteicamā vieta injicēšanai ir augšstilbu priekšdaļa. Varat injicēt arī vēdera lejasdaļā, taču nedrīkst injicēt 5 cm zonā apkārt nabai (vēdera pogai) (skatīt ***D attēlu***).
- Katru reizi, kad sev ievadāt injekciju, izvēlieties citu vietu.
- **Neinjicējiet** zonās, kur āda ir vārīga, ar zilumiem, apsārtusi, zvīņaina vai sabiezējusi. Izvairieties injicēt zonās, kur ir rētas vai strijas.
- Psoriāzes gadījumā injekciju **NEVAJADZĒTU** ievadīt psoriāzes perēkļos.



D attēls. Injekcijas vietas izvēle

2. Injekcijas vietas notīrīšana:

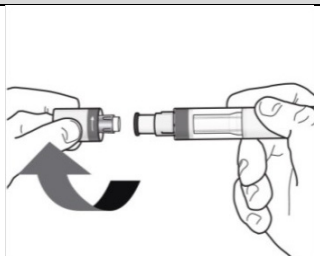
- Ar ziepēm un ūdeni kārtīgi nomazgājiet rokas.
- Ar spirta salveti apļveida kustībā notīriet injekcijas vietu. Pirms injicēšanas ļaujiet tai nožūt (skatīt ***E attēlu***).
- **Notīrītajai** vietai nepieskarieties pirms injicēšanas.



E attēls. Injekcijas vietas notīrīšana

3.	Uzgaļa noņemšana no pildspalvveida pilnšļirces:

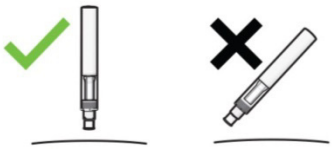
- Uzgali noņemiet tikai brīdī, kad viss gatavs injekcijai ar pildspalvveida pilnšļirci.
- Uzgali pagrieziet bultiņu virzienā (skatīt ***F attēlu***).
- Tiklīdz uzgalis noņemts, izmetiet to. **Nemēģiniet uzgali uzlikt atpakaļ vietā**.
- Pildspalvveida pilnšļirci izmantojiet ne vēlāk kā 5 minūtes pēc uzgaļa noņemšanas.
- No adatas varētu nopilēt pāris šķidruma pilienu. Tas ir normāli.



F attēls. Uzgaļa noņemšana

4.	Pildspalvveida pilnšļirces turēšana

- Pildspalvveida pilnšļirci turiet 90 grādu leņķī pret notīrīto injicēšanas vietu (skatīt ***G attēlu***).



Pareizi **Nepareizi**

G attēls. Pildspalvveida pilnšļirces satvēriens

Injicēšana

Šis jāizlasa pirms injicēšanas

Injicējot būs dzirdami **2 skaļi klikšķi**:

- **Pirmais klikšķis** norāda, ka injicēšana ir **sākusies**.
- Pēc dažām sekundēm dzirdamais **otrais klikšķis** norādīs, ka injicēšana ir **gandrīz** pabeigta.

Pildspalvveida pilnšļirce stingri jānotur pozīcijā pret ādu līdz brīdim, kad kļūst redzams, kā skatlodziņu aizpilda **zaļš indikators** un kustība apstājas.

5.	Injekcijas sākšana:

- Lai sāktu injekciju, pildspalvveida pilnšļirci stingri piespiediet pie ādas (skatīt ***H attēlu***).
- Pirmais klikšķis norāda, ka injicēšana ir sākusies.
- Pildspalvveida pilnšļirci **turpiniet** stingri **turēt** pozīcijā pret ādu.
- Zaļais indikators rāda injekcijas gaitu.

H attēls. Injicēšanas sākums

6. Injekcijas pabeigšana:

- Sadzirdiet otro klikšķi. Tas norāda, ka injicēšana ir gandrīz pabeigta.
- Pārliecinieties, ka zaļais indikators aizpilda skatlodziņu un vairs nekustas (skatīt ***I attēlu***).
- Tagad pildspalvveida pilnšļirci var noņemt.

I attēls. Injicēšanas beigas

Pēc injicēšanas

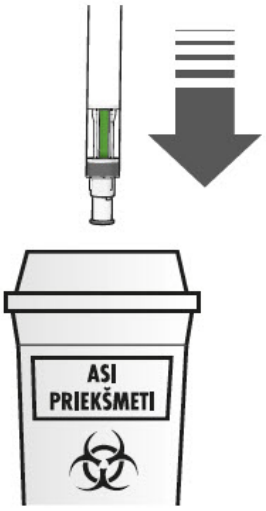
7. Pārbaude, vai zaļais indikators aizpilda skatlodziņu (skatīt ***J attēlu***)

- Tas nozīmē, ka zāles ir ievadītas. Ja zaļais indikators nav redzams, sazinieties ar savu ārstu.
- Injekcijas vietā varētu būt pilīte asiņu. Injekcijas vietai varat uzlikt vates plāksnīti vai gabaliņu marles un 10 sekundes paturēt. Neberzējiet injekcijas vietu. Vajadzības gadījumā uz injekcijas vietas varat pielipināt pārsēju.

J attēls. Zaļā indikatora pārbaude

8. Izmantoto pildspalvveida pilnšļirču izmešana:

- Izmantotās pildspalvveida pilnšļirces izmetiet konteinerā asu priekšmetu noglabāšanai (aizveramā, pret sacaurumošanu izturīgā tvertnē, skatīt ***K attēlu***). Jūsu un citu cilvēku drošuma apsvērumu un veselības dēļ izlietotās pildspalvveida pilnšļirces nekad nedrīkst izmantot atkārtoti.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet savam ārstam vai farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.



K attēls. Izmantotās pilnšļirces izmešana

Jautājumu gadījumā konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, kuriem ir informācija par Hefiya.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Hefiya 80 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
adalimumabum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Jūsu ārsts Jums iedos arī **Pacienta atgādinājuma kartīti**, kas satur svarīgu informāciju par drošu lietošanu, ar ko Jums jāiepazīstas pirms Hefiya lietošanas un ārstēšanās laikā ar Hefiya. Glabājiet pie sevis šo **Pacienta atgādinājuma kartīti** ārstēšanās laikā un 4 mēnešus pēc pēdējās Jums (vai Jūsu bērnam) ievadītās Hefiya injekcijas.
- 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 Hefiya un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Hefiya lietošanas
3. Kā lietot Hefiya
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Hefiya
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Norādījumi par lietošanu

1. Kas ir Hefiya un kādam nolūkam to lieto

Hefiya satur aktīvo vielu adalimumabu, zāles, kas iedarbojas uz organisma imūno (aizsardzības) sistēmu.

Hefiya paredzēts turpmāk minēto iekaisuma slimību ārstēšanai:
- reimatoīdais artrīts,
- perēkļainā psoriāze,
- *hidradenitis suppurativa*,
- Krona slimība,
- čūlainais kolīts,
- neinfekciozs uveīts.

Hefiya aktīvā viela, adalimumabs, ir cilvēka monoklonālā antiviela. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas saistās pie noteikta mērķa.

Adalimumaba mērķis ir cita olbaltumviela, ko sauc par audzēja nekrozes faktoru (*tumour necrosis factor*, TNFα), kura līmenis ir paaugstināts iepriekš minēto iekaisuma slimību gadījumā. Piesaistoties TNFα, Hefiya bloķē tā darbību un mazina iekaisuma procesu šo slimību gadījumā.

Reimatoīdais artrīts

Reimatoīdais artrīts ir iekaisīga locītavu slimība.

Hefiya lieto, lai ārstētu reimatoīdo artrītu pieaugušajiem. Ja Jums ir vidējas vai smagas pakāpes aktīvs reimatoīdais artrīts, Jums vispirms būtu jālieto citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja šīs zāles neiedarbojas pietiekami labi, lai ārstētu Jūsu reimatoīdo artrītu, Jums tiks dots Hefiya.

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

Hefiya var aizkavēt slimības izraisīto locītavu skrimšļu un kaulu bojājumu attīstību un uzlabot locītavu fizikālās funkcijas.

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

Perēkļainā psoriāze

Perēkļainā psoriāze ir ādas iekaisuma stāvoklis, kam raksturīgi sārti, plēkšņaini, sabiezējuši ādas plankumi, kas pārklāti ar sudraboti baltām zvīņām. Perēkļainā psoriāze var skart arī nagus, tos sadrupinot, padarot biezus un atdalot no naga gultnes, kas var būt sāpīgi. Tiek uzskatīts, ka psoriāzi izraisa organisma imūnās sistēmas problēma, kas rada pastiprinātu ādas šūnu veidošanos.

Hefiya lieto, lai ārstētu vidēji smagu vai smagu perēkļaino psoriāzi pieaugušajiem.

Hidradenitis suppurativa pieaugušajiem un pusaudžiem

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

Hefiya lieto, lai ārstētu:
- vidēji smagu vai smagu *hidradenitis suppurativa* pieaugušajiem un
- vidēji smagu vai smagu *hidradenitis suppurativa* 12-17 gadus veciem pusaudžiem.

Hefiya 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 neiedarbosies pietiekami labi, Jums dos Hefiya.

Krona slimība pieaugušajiem un bērniem

Krona slimība ir iekaisīga zarnu slimība.

Hefiya lieto, lai ārstētu:
- vidēji smagu vai smagu Krona slimību pieaugušajiem un
- vidēji smagu vai smagu Krona slimību bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem.

Ja Jums ir Krona slimība, vispirms Jums dos citas zāles. Ja šīs zāles Jums neiedarbosies pietiekami labi, Jums parakstīs Hefiya, lai mazinātu Krona slimības pazīmes un simptomus.

Čūlainais kolīts pieaugušajiem un bērniem

Čūlainais kolīts ir resnās zarnas iekaisuma slimība.

Hefiya lieto, lai ārstētu:
- vidēji smagu vai smagu čūlaino kolītu pieaugušajiem un
- vidēji smagu vai smagu čūlaino kolītu bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem.

Ja Jums ir čūlainais kolīts, tad vispirms var tikt doti citi slimību mazinoši medikamenti. Ja šīs zāles neiedarbosies pietiekami labi, Jums dos Hefiya, lai mazinātu čūlainā kolīta pazīmes un simptomus.

Neinfekciozs uveīts pieaugušajiem un bērniem

Neinfekciozs uveīts ir iekaisīga rakstura slimība, kas bojā noteiktas acs daļas. Šis iekaisums var pasliktināt redzi un/vai radīt plankumus acī (melnus punktus vai smalkas līnijas, kas kustas redzes laukā). Hefiya samazina šo iekaisumu.

Hefiya tiek lietots, lai ārstētu:
- pieaugušos, kuriem ir neinfekciozs uveīts kopā ar acs mugurējās daļas iekaisumu;
- bērnus no 2 gadu vecuma, kuriem ir hronisks neinfekciozs uveīts kopā ar acs priekšējās daļas iekaisumu.

Vispirms var tikt doti citi slimību mazinoši medikamenti. Ja šīs zāles neiedarbosies pietiekami labi, Jums dos Hefiya.

2. Kas Jums jāzina pirms Hefiya lietošanas

Nelietojiet Hefiya šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret adalimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir smaga infekcija, arī tuberkuloze, sepse (asins saindēšanās) vai cita oportūnistiska infekcija (neparasta infekcija, kas saistīta ar novājinātu imūnsistēmu). Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, nogurums, bojāti zobi (skatīt "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").
- Ja Jums ir vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir bijušas vai ir nopietnas problēmas ar sirdi (skatīt "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Hefiya lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Alerģiska reakcija

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

Infekcijas

- Ja Jums ir infekcija, arī ilgstoša vai lokāla (piemēram, apakšstilba čūla), konsultējieties ar savu ārstu pirms Hefiya lietošanas. Ja šaubāties, vērsieties pie sava ārsta.
- Jūs varat vieglāk iegūt infekciju, kamēr ārstējaties ar Hefiya. Šis risks var paaugstināties, ja Jums ir pavājināta plaušu funkcija. Šīs infekcijas var būt smagas, un tās var būt, piemēram, tuberkuloze, vīrusu, sēnīšu, parazītu vai baktēriju, vai citu neparastu infekciozu organismu izraisītas infekcijas 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 uz laiku pārtraukt Hefiya lietošanu.

Tuberkuloze (TB)

- Tā kā pacientiem, kas ārstējās ar adalimumabu, bijuši saslimšanas gadījumi ar tuberkulozi, Jūsu ārsts pirms ārstēšanas ar Hefiya pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes pazīmes vai simptomi. Pārbaude ietvers medicīnisku novērtēšanu, kas ietver pilnu slimību vēstures ievākšanu un sijājošus izmeklējumus (piemēram, krūšu daļas rentgenuzņēmumu un tuberkulīna testu). Pārbaudes veikšana un rezultāti jāieraksta Jūsu **Pacienta atgādinājuma kartītē**. Ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums kādreiz ir bijusi tuberkuloze vai ja Jūs esat bijis ciešā kontaktā ar kādu,

kuram bijusi tuberkuloze. Ārstēšanas laikā var rasties tuberkuloze, pat ja Jūs jau esat saņēmis profilaktisku prettuberkulozes terapiju. Ja tuberkulozes simptomi (pastāvīgs klepus, ķermeņa masas samazināšanās, enerģijas trūkums, viegls drudzis) vai jebkura cita infekcija rodas ārstēšanas laikā vai pēc tās, nekavējoties pastāstiet par to ārstam.

Ceļojot iegūta/periodiska infekcija

- Pastāstiet ārstam, ja Jūs esat dzīvojis vai ceļojis apvidos, kur sēnīšu infekcijas, piemēram, histoplazmoze, kokcidioidomikoze vai blastomikoze, ir ļoti bieži izplatītas.
- Pastāstiet ārstam, ja Jums bijušas periodiskas infekcijas vai citi stāvokļi, kas paaugstina infekcijas risku.

B hepatīta vīruss

- Pastāstiet ārstam, ja esat B hepatīta vīrusa (HBV) nēsātājs, ja Jums ir aktīva HBV infekcija vai domājat, ka Jums ir risks inficēties ar HBV. Jūsu ārstam ir jāveic Jums HBV tests. Adalimumabs var no jauna aktivēt HBV infekciju cilvēkiem, kuri ir šī vīrusa nēsātāji. Dažos gadījumos, īpaši ja lietojat citas zāles, kas nomāc imūno sistēmu, HBV infekcijas reaktivācija var apdraudēt dzīvību.

Vecums vairāk nekā 65 gadi

- Ja Jūs esat vecāks par 65 gadiem, tad Hefiya lietošanas laikā, Jūs varat būt vairāk uzņēmīgs pret infekcijām. Hefiya 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.

Operācijas vai stomatoloģiskas procedūras

- Ja Jums paredzētas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras, pastāstiet ārstam, ka Jūs saņemat Hefiya. Jūsu ārsts var ieteikt uz laiku pārtraukt Hefiya lietošanu.

Demielinizējoša slimība

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

Vakcīnas

- Noteiktas vakcīnas satur dzīvus, taču novājinātus slimību izraisošus baktēriju vai vīrusu veidus, un infekciju izraisīšanas dēļ vakcīnas nedrīkst lietot, kamēr ārstējaties ar Hefiya. Konsultējieties ar ārstu pirms saņemat jebkuru vakcīnu. Bērniem pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Hefiya, ja iespējams, jābūt vakcinētiem ar visām vakcīnām, kas viņu vecumam paredzētas vakcinācijas kalendārā. Ja Hefiya saņemat grūtniecības laikā, Jūsu mazulim var būt paaugstināts risks iegūt infekciju apmēram piecus mēnešus 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 Hefiya, lai viņi var pieņemt lēmumu, kad Jūsu mazulim ir jāsaņem jebkāda vakcīna.

Sirds mazspēja

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

Drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana vai bālums

- Dažiem pacientiem organisms var neveidot pietiekami daudz asins šūnu, kas cīnās pret infekcijām vai palīdz apturēt asiņošanu. Ja Jums sākas drudzis, kas nepāriet, vai ja 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 pieaugušiem pacientiem, kuri lietojuši adalimumabu vai citus TNFα blokatorus. Cilvēkiem, kuriem ir smagāks reimatoīdais artrīts jau ilgstoši, var būt lielāks vidējais risks saslimt ar limfomu un leikozi (vēžiem, kas ietekmē asins šūnas un kaulu smadzenes). Ja lietojat Hefiya, tad limfomas, leikozes un cita veida vēža attīstības risks var paaugstināties. Retos gadījumos pacientiem, kuri lietojuši adalimumabu, tika novērota specifiska, smagas formas limfoma. Daži no šiem pacientiem tika ārstēti arī ar zālēm azatioprīnu vai merkaptopurīnu. Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs lietojat azatioprīnu vai merkaptopurīnu kopā ar Hefiya.
- Pacientiem, kuri lietojuši adalimumabu, novēroti nemelanomas ādas vēža gadījumi. Ja terapijas laikā vai pēc tam rodas jaunas ādas bojājumu zonas vai ja mainās esošo bojājumu pazīmes vai zonas, pasakiet to savam ārstam.
- Ar citu TNFα 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 esat liels smēķētājs, Jums jāapspriež ar ārstu, vai ārstēšana ar TNFα blokatoru Jums ir piemērota.

Autoimūnas slimības

- Retos gadījumos ārstēšana ar Hefiya 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 Hefiya lietošanas uzsākšanas jāsaņem visas nepieciešamās vakcīnas.

Citas zāles un Hefiya

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

Hefiya var lietot vienlaicīgi ar metotreksātu vai zināmiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (sulfasalazīns, hidroksihlorohīns, leflunomīds un injicējamie zelta preparāti), kortikosteroīdiem vai pretsāpju līdzekļiem, arī nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem.

Hefiya nedrīkst lietot kopā ar zālēm, kas satur aktīvo vielu anakinru vai abataceptu, jo paaugstinās nopietnu infekciju attīstības risks. Gan adalimumaba, gan cita TNF-antagonista lietošana kombinācijā ar anakinru un abataceptu nav ieteicama tāpēc, ka iespējams paaugstināts risks infekciju, arī nopietnu infekciju attīstībai un citu veidu iespējamai farmakoloģiskai mijiedarbībai. 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 Hefiya.
- Ja Jums ir iestājusies grūtniecība, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu par šo zāļu lietošanu.
- Hefiya grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja tas ir nepieciešams.
- Saskaņā ar grūtniecības pētījumu, iedzimtu defektu risks gadījumos, kad mātes grūtniecības laikā bija saņēmušas adalimumabu, nepārsniedza risku, kāds bija tad, ja mātes ar to pašu slimību adalimumabu nesaņēma.
- Hefiya drīkst lietot barošanas ar krūti periodā.
- Ja Jūs saņemat Hefiya 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 Hefiya.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Hefiya satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) uz 0,8 ml devu, būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā lietot Hefiya

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

Hefiya ieteicamās devas katrai apstiprinātajai indikācijai ir norādītas turpmāk tabulā. Ja Jums nepieciešama cita deva, ārsts var nozīmēt cita stipruma Hefiya.

Reimatoīdais artrīts, psoriātisks artrīts, ankilozējošais spondilīts vai aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējošā spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma		
Vecums vai ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Pieaugušie	Viena 40 mg deva katru otro nedēļu.	Reimatoīdā artrīta gadījumā metotreksāta lietošana tiek turpināta, kamēr tiek lietots Hefiya. Ja Jūsu ārsts noteicis, ka metotreksāts nav jālieto, Hefiya var lietot vienu pašu. Ja Jums ir reimatoīdais artrīts un Jūs nesaņemat metotreksātu vienlaicīgi ar Hefiya, Jūsu ārsts var izlemt dot 40 mg Hefiya katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Perēkļainā psoriāze		
Vecums vai ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Pieaugušie	Sākumdeva 80 mg (viena 80 mg injekcija), pēc tam pa 40 mg katru otro nedēļu, sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas ievadīšanas.	Jums jāturpina injicēt Hefiya tik ilgi, cik ārsts Jums teicis. Ja šī deva neiedarbojas pietiekami labi, Jūsu ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Hidradenitis suppurativa		
Vecums vai ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Pieaugušie	Sākumdeva ir 160 mg deva (divas 80 mg injekcijas vienā dienā vai viena 80 mg injekcija dienā divas dienas pēc kārtas), pēc tam 80 mg deva (ievadīta vienas 80 mg injekcijas veidā vienā dienā) pēc divām nedēļām. Vēl pēc divām nedēļām turpināt ar 40 mg devu katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu, kā norādījis Jūsu ārsts.	Jums ir ieteicams katru dienu veikt ādas bojājumu ārēju antiseptisku apstrādi.
Pusaudži no 12 līdz 17 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir vairāk par 30 kg	Sākumdeva ir 80 mg (viena 80 mg injekcija), pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot ar nākamo nedēļu.	Ja šī deva neiedarbojas 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.

Krona slimība		
Vecums vai ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Bērni, pusaudži un pieaugušie, kuru ķermeņa masa ir vairāk par 40 kg	Sākumdeva ir 80 mg (viena 80 mg injekcija), pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot pēc divām nedēļām. Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, Jūsu ārsts var parakstīt 160 mg sākumdevu (divu 80 mg injekciju veidā vienā dienā vai vienas 80 mg injekcijas veidā dienā divas dienas pēc kārtas), tad 80 mg (viena 80 mg injekcija) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Ja šī deva neiedarbojas pietiekami labi, Jūsu ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Krona slimība bērniem		
Vecums vai ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Bērni un pusaudži no 6 līdz 17 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir mazāk par 40 kg	Sākumdeva ir 40 mg, pēc tam 20 mg katru otro nedēļu, sākot pēc divām nedēļām. Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, ārsts var parakstīt 80 mg sākumdevu (vienas 80 mg injekcijas veidā) un pēc tam 40 mg, sākot pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.	Ja šī deva neiedarbojas pietiekami labi, Jūsu bērna ārsts var palielināt devu ievadīšanas biežumu līdz 20 mg katru nedēļu.

Čūlainais kolīts		
Vecums vai ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Pieaugušie	Sākumdeva ir 160 mg (divu 80 mg injekciju veidā vienā dienā vai vienas 80 mg injekcijas veidā dienā divas dienas pēc kārtas), tad 80 mg (viena 80 mg injekcija) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Ja šī deva neiedarbojas pietiekami labi, Jūsu ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Čūlainais kolīts bērniem		
Vecums vai ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 40 kg	Pirmā deva ir 160 mg (divas 80 mg injekcijas vienā dienā vai pa vienai 80 mg injekcijai dienā divas dienas pēc kārtas), pēc divām nedēļām – 80 mg (viena 80 mg injekcija). Pēc tam parastā deva ir 80 mg katru otro nedēļu.	Pacientiem, kas lieto 80 mg katru otro nedēļu, sasniedzot 18 gadu vecumu jāturpina lietot izrakstītā deva.
Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg	Pirmā deva ir 80 mg (viena 80 mg injekcija), pēc divām nedēļām – 40 mg (viena 40 mg injekcija). Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Pacientiem, kas lieto 40 mg katru otro nedēļu, sasniedzot 18 gadu vecumu jāturpina lietot izrakstītā deva.

Neinfekciozs uveīts		
Vecums vai ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Pieaugušie	Sākumdeva ir 80 mg (viena 80 mg injekcija), pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas.	Neinfekciozā uveīta gadījumā Hefiya lietošanas laikā var turpināt lietot kortikosteroīdus vai citas zāles, kas ietekmē imūno sistēmu. Hefiya var lietot arī vienu pašu. Jums jāturpina injicēt Hefiya tik ilgi, cik norādījis Jūsu ārsts.
Bērni un pusaudži no 2 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir 30 kg vai vairāk	40 mg katru otro nedēļu.	Jūsu ārsts var nozīmēt arī 80 mg sākumdevu, kas var tikt lietota vienu nedēļu pirms parasto 40 mg devu lietošanas uzsākšanas katru otro nedēļu. Hefiya ieteicams lietot kombinācijā ar metotreksātu.
Bērni un pusaudži no 2 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir mazāk par 30 kg	20 mg katru otro nedēļu.	Jūsu ārsts var nozīmēt arī 40 mg sākumdevu, kas var tikt lietota vienu nedēļu pirms parasto 20 mg devu lietošanas uzsākšanas katru otro nedēļu. Hefiya ieteicams lietot kombinācijā ar metotreksātu.

Lietošanas metode un ievadīšanas veids

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

Sīkāki norādījumi par to, kā injicēt Hefiya, ir 7. punktā "**Norādījumi par lietošanu**".

Ja esat lietojis Hefiya vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat injicējis Hefiya biežāk, nekā noteikts, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu un paskaidrojiet, ka esat ievadījis vairāk, nekā vajadzīgs. Vienmēr ņemiet līdzi zāļu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis lietot Hefiya

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

Ja pārtraucat lietot Hefiya

Lēmums par Hefiya lietošanas pārtraukšanu ir jāapspriež ar ārstu. Pēc lietošanas 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 4 vai vairāk mēnešus pēc pēdējās Hefiya injekcijas.

Nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību, ja pamanāt kādu no šīm alerģiskas reakcijas vai sirds mazspējas pazīmēm

- izteikti izsitumi, nātrene;
- pietūkusi seja, plaukstas, pēdas;
- apgrūtināta elpošana, rīšana;
- aizdusa slodzes laikā vai atguļoties vai pēdu pietūkums.

Iespējami drīz konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums ir:

- infekcijas pazīmes un simptomi - drudzis, slikta dūša, brūces, bojāti zobi, dedzinoša sajūta urinējot, vājums vai nogurums, vai klepus;
- tādi nervu darbības traucējumu simptomi kā tirpšana, nejutīgums, redzes dubultošanās vai roku vai kāju vājums;
- tādas ādas vēža pazīmes kā uztūkums vai vaļējs jēlums, kas nedzīst;
- pazīmes un simptomi, kas liecina par asins sastāva pārmaiņām, piemēram, nepārejošs drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums.

Tālāk nosauktie simptomi novēroti adalimumaba lietošanas gadījumā:

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

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

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 infekcijas;
- mutes dobuma infekcijas (tai skaitā zobu infekcijas un aukstumpumpas);
- dzimumceļu infekcijas;
- urīnceļu infekcijas;
- sēnīšinfekcijas;
- locītavu infekcijas;
- labdabīgi audzēji;
- ādas vēzis;
- alerģiskas reakcijas (tai skaitā sezonāla alerģija);
- dehidratācija;
- garastāvokļa pārmaiņas (tai skaitā depresija);
- trauksme;
- grūtības aizmigt;
- jušanas traucējumi, piemēram, tirpšana, durstīšanas sajūta vai nejutība;
- migrēna;
- nervu saknīšu nospieduma simptomi (tai skaitā muguras lejasdaļas sāpes un kāju sāpes);
- redzes traucējumi;
- acu iekaisums;
- plakstiņu iekaisums un acu pietūkums;
- reibonis (telpas rotēšanas sajūta);
- sajūta, ka sirds darbojas ļoti ātri;
- augsts asinsspiediens;
- pietvīkums;
- hematoma (blīvs pietūkums ar recekļainām 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 (šķidruma uzkrāšanās ķermenī, kuras dēļ pietūkst audi);
- drudzis;
- trombocītu skaita mazināšanās asinīs ar paaugstinātu asiņošanas vai asinsizplūdumu risku;
- dzīšanas traucējumi.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- neparastas infekcijas (tai skaitā tuberkuloze un citas infekcijas), kas rodas, ja samazināta organisma pretošanās spēja slimībai);
- neiroloģiskas infekcijas (tai skaitā vīrusu meningīts);
- acu infekcijas;
- bakteriālas infekcijas;
- divertikulīts (resno zarnu iekaisums un infekcija);
- vēzis, piemēram, vēzis, kas skar limfātisko sistēmu (limfoma), un melanoma (ādas vēža paveids);
- imūni traucējumi, kas var skart plaušas, ādu un limfmezglus (visbiežāk izpaužas kā stāvoklis, ko sauc par sarkoidozi);
- vaskulīts (iekaisums asinsvados);
- trīce (drebēšana);
- neiropātija (nervu bojājums);
- insults;
- dzirdes zudums, džinkstēšana;
- neregulāra sirdsdarbība, piemēram, sirds pārsitieni;
- sirdsdarbības traucējumi, kuru rezultātā var rasties elpas trūkums vai potīšu pietūkums;
- sirdslēkme;
- maisiņš lielas artērijas sieniņā, vēnas iekaisums un trombs, asinsvada aizsprostošanās;
- plaušu slimības, kas izraisa elpas trūkumu (tai skaitā iekaisums);
- plaušu embolija (aizsprostojums plaušu artērijā);
- izsvīdums pleiras telpā (pārmērīga šķidruma uzkrāšanās pleiras dobumā);
- aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas rada smagas sāpes vēderā un mugurā;
- rīšanas traucējumi;
- sejas tūska (pietūkums);
- žultspūšļa iekaisums, žultsakmeņi;
- aknu aptaukošanās (tauku uzkrāšanās aknu šūnās);
- svīšana naktīs;
- rēta;
- patoloģiska muskuļu noārdīšanās;
- sistēmiska sarkanā vilkēde (imūnsistēmas darbības traucējums ar ādas, sirds, plaušu, locītavu un citu orgānu sistēmu iekaisumu);
- 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, redzes nerva iekaisums un *Guillain-Barré* sindroms, stāvoklis, kas var izraisīt muskuļu vājumu, dīvainas sajūtas, tirpšanu rokās un ķermeņa augšdaļā);
- sirdsdarbības apstāšanās;
- plaušu fibroze (rētošanās plaušās);
- zarnu plīsums (caurums zarnu sieniņā);
- hepatīts (aknu iekaisums);
- B hepatīta infekcijas reaktivācija;
- autoimūnais hepatīts (aknu iekaisums, ko izraisījusi paša organisma imūnā sistēma);
- ādas vaskulīts (asinsvadu iekaisums ādā);

- Stīvensa-Džonsona sindroms (dzīvību apdraudoša reakcija ar gripai līdzīgiem simptomiem un tulznainiem izsitumiem);
- sejas tūska (pietūkums), kas saistīta ar alerģiskām reakcijām;
- *erythema multiforme* (iekaisuši ādas izsitumi);
- sarkanajai vilkēdei līdzīgs sindroms;
- angioneirotiskā tūska (lokāls ādas pietūkums);
- lihenoīda 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);
- Merkela šūnu karcinoma (ādas vēža paveids);
- Kapoši sarkoma – rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpursarkani bojājumi uz ādas;
- aknu mazspēja;
- stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu, pasliktināšanās (kad izsitumiem uz ādas pievienojas muskuļu vājums);
- ķermeņa masas pieaugums (vairumam pacientu ķermeņa masas pieaugums bija neliels).

Dažām adalimumaba lietotājiem novērotajām blakusparādībām nav simptomu, un tās var atklāt, tikai veicot asins analīzes. Šādas blakusparādības:

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk nekā 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 kalcija līmenis asinīs;
- zems fosfāta līmenis asinīs;
- augsts cukura līmenis asinīs;
- augsts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs;
- autoantivielas asinīs;
- zems kālija līmenis asinīs.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- paaugstināts bilirubīna līmenis (asinsanalīzes par aknām).

Reti (var ietekmēt līdz 1 no 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 šajā instrukcijā nav minētas. 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 Hefiya

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes/blistera/kastītes pēc ““EXP”. 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

Vajadzības gadījumā (piemēram, ceļojot), Hefiya var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) ne ilgāk kā 42 dienas, noteikti sargājot no gaismas. Tiklīdz pilnšļirce izņemta no ledusskapja uzglabāšanai istabas temperatūrā, tā **jāizlieto ne vēlāk kā pēc 42 dienām vai jāiznīcina** – pat tādā gadījumā, ja vēlāk atlikta atpakaļ ledusskapī. Jums ir jāpieraksta datums, kad pilnšļirce pirmoreiz izņemta no ledusskapja, un datums, pēc kura tā jāiznīcina.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Hefiya satur

- Aktīvā viela ir adalimumabs. Katra pilnšļirce satur 80 mg adalimumaba 0,8 ml šķīduma.
- Pārējās sastāvdaļas ir adipīnskābe, mannīts (E 421), polisorbāts 80(E 433), sālsskābe (E 507), nātrija hidroksīds (E 524) un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu “Hefiya satur nātriju”).

Hefiya ārējais izskats un iepakojums

Hefiya 80 mg šķīdums injekcijām (injekcijai) pilnšļircē tiek piegādāts kā 0,8 ml dzidra līdz viegli opalescējoša, bezkrāsaina vai mazliet iedzeltena šķīduma.

Hefiya tiek piegādāts vienreizlietojamā šļircē no dzidra I tipa stikla ar nerūsošā tērauda 29. izmēra adatu ar adatas aizsargmehānismu ar ielokiem pirkstiem, ar adatas uzgali no gumijas (plastikas elastomērs) un plastmasas virzuļa kātu, tā satur 0,8 ml šķīduma.

Hefiya pilnšļirces iepakotas kārbās pa 1 un 2 pilnšļircēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.
Hefiya ir pieejams pilnšļircēs un pildspalvveida pilnšļircēs.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

Ražotājs

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Austrija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austrija

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

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Tel: +420 234 142 222

Danmark/Norge/Ísland/Sverige
Sandoz A/S
Tlf./Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Deutschland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España
Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France
Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska
Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország
Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 99644126

Nederland
Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska
Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România
Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia
Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Slovenija
Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

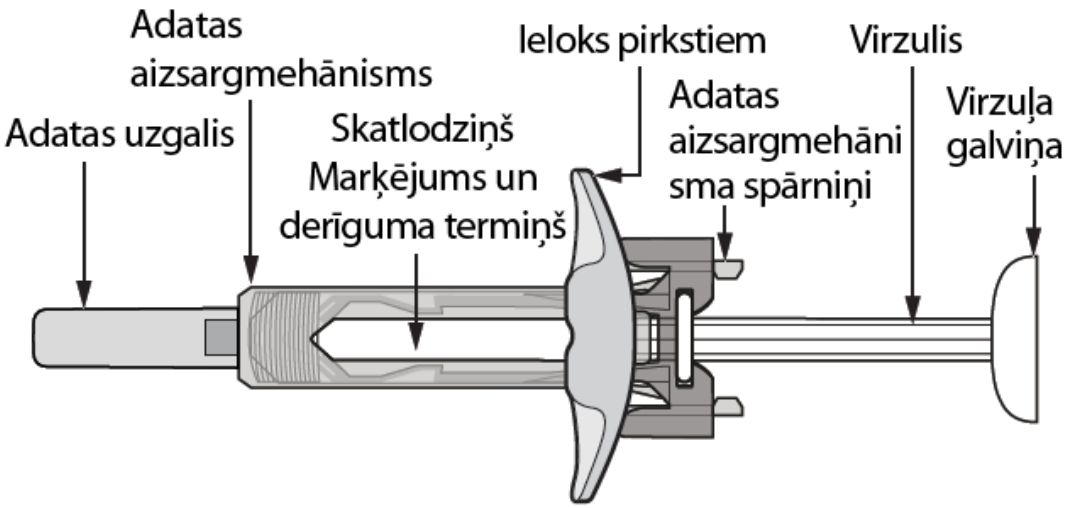
Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu.

7. Norādījumi par lietošanu

Lai izvairītos no iespējamām infekcijām un lai zāles visādā ziņā lietotu pareizi, ir svarīgi ievērot šos norādījumus.

Pirms Hefiya injicēšanas noteikti jāizlasa šie norādījumi par lietošanu, tie jāievēro un jāizpilda. Veselības aprūpes speciālista uzdevums – pirms Jūsu patstāvīgās injicēšanas pirmoreiz – ir parādīt, kā pareizi sagatavot un injicēt Hefiya, izmantojot vienas devas pilnšļirci. Jautājumu gadījumā apspriedieties ar savu veselības aprūpes speciālistu.

Hefiya vienreizlietojamā pilnšļirce ar adatas aizsargmehānismu ar pieliekamu ieloku pirkstiem



A attēls. Hefiya vienreizlietojamā pilnšļirce ar adatas aizsargmehānismu un ieloku pirkstiem

Jums svarīgi faktori:

- pilnšļirci **nelietot**, ja blistera aizdare ir saplēsta, jo tad šļirces lietošana var izrādīties nedroša;
- iepakojuma kārbu **neatvērt** pirms gatavības izmantot šļirci;
- pilnšļirci **nekad neatstāt** bez uzraudzības vietā, kur to varētu aiztikt citi cilvēki;
- šļirci **nelietot**, ja pēc nomešanas zemē tā izskatās bojāta vai ja zemē to nometāt ar noņemtu adatas uzgali;
- adatas uzgali **nenoņemt** ātrāk kā tikai tieši pirms injicēšanas;
- uzmanīties un adatas aizsargmehānisma spārniņiem **nepieskarties** pirms lietošanas. Ja tiem pieskaras, tad adatas aizsargmehānisms var aktivizēties par ātru;
- pirkstu ieloku **nenoņemt** pirms injicēšanas;
- lai injekcija būtu patīkamāka, Hefiya **injicēt** 15–30 minūtes pēc izņemšanas no ledusskapja;
- izmantoto šļirci izmest uzreiz pēc izmantošanas. **Pilnšļirci nedrīkst izmantot atkārtoti.** Skatīt **"4. Izmantoto pilnšļirču izmešana"** šo lietošanas norādījumu beigu daļā.

Kā jāuzglabā Hefiya vienas devas pilnšļirci?

- Iepakojuma kārba ar pilnšļircēm jāuzglabā ledusskapī 2–8 °C temperatūrā.
- Vajadzības gadījumā (piemēram, ceļojot) Hefiya var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) ne ilgāk kā 42 dienas, noteikti sargājot no gaismas. Tiklīdz pilnšļirce izņemta no ledusskapja uzglabāšanai istabas temperatūrā, tā **jāizlieto ne vēlāk kā pēc 42 dienām vai jāiznīcina –** pat tādā gadījumā, ja vēlāk atlikta atpakaļ ledusskapī. Jums jāpieraksta datums, kad pilnšļirce pirmoreiz izņemta no ledusskapja, un datums, pēc kura tā jāiznīcina.
- Pilnšļirces jāuzglabā oriģinālajā kārbā līdz to izmantošanas brīdim, lai pasargātu no gaismas.
- Pilnšļirces nedrīkst uzglabāt ļoti lielā karstumā vai aukstumā.
- Pilnšļirces nedrīkst sasaldēt.

Hefiya un visas zāles uzglabāt bērniem nepieejamā vietā.

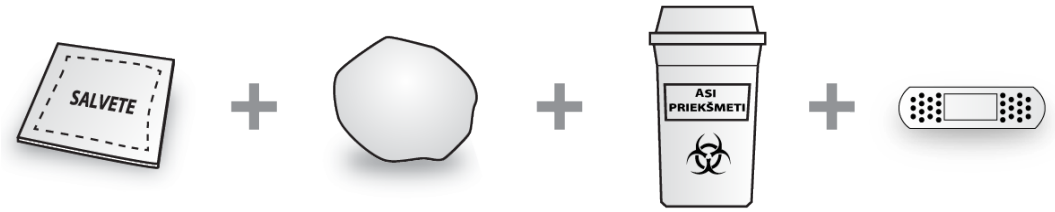
Kas nepieciešams injicēšanai?

Uz tīras, līdzenas virsmas nolieciet šeit nosauktos priekšmetus.
Pilnšļirces iepakojuma kārbā ir:

- Hefiya pilnšļirce/pilnšļirces (skatīt ***A attēlu***). Katra pilnšļirce satur 80 mg/0,8 ml adalimumaba.

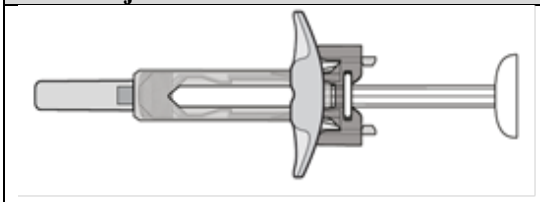
HEFIYA pilnšļirces iepakojuma kārbā neatrodas (skatīt ***B attēlu***):

- spirta salvete,
- vates plāksnīte vai marles gabaliņš,
- asiem priekšmetiem paredzēts atkritumu konteiners. Skatīt "4. Izmantoto pilnšļirču izmešana" šo lietošanas norādījumu beigu daļā,
- pārsējs.



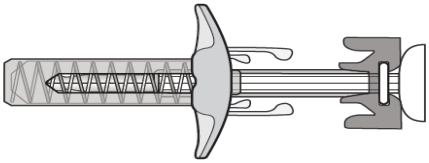
B attēls. Priekšmeti, kuru **nav** iepakojuma kārbā

Pirms injicēšanas



C attēls. Adatas aizsargmehānisms nav aktivizēts – vienas devas pilnšļirce ir gatava izmantošanai

- Šajā konfigurācijā adatas aizsargmehānisms **NAV AKTIVIZĒTS**.
- Šļirce ir gatava izmantošanai (skatīt ***C attēlu***).



D attēls. Adatas aizsargmehānisms ir aktivizēts – šļirci neizmantot!

- Šajā konfigurācijā pilnšļirces adatas aizsargmehānisms ir **AKTIVIZĒTS**.
- **NEIZMANTOJIET** šļirci (skatīt ***D attēlu***).

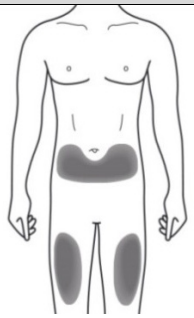
Šļirces sagatavošana

- Lai injekcija būtu patīkamāka, no ledusskapja izņemiet kartona iepakojumu ar pilnšļirci un apmēram 15–30 minūtes **neatvērtu** atstājiet uz darba virsmas, lai tā sasiltu līdz istabas temperatūrai.
- No blisteriepakojuma izņemiet pilnšļirci.
- Aplūkojiet skatlodziņā redzamo. Šķīdumam jābūt gan bezkrāsainam vai mazliet iedzeltenam, gan dzidram līdz viegli opalescējošam. Ja pamanāt daļiņas un/vai krāsas maiņu, tad nelietojiet. Ja šķīduma izskats Jums rada bažas, sazinieties ar farmaceitu un lūdziet palīdzību.
- **Nelietojiet** pilnšļirci, ja tā ir salauzta vai ja adatas aizsargmehānisms ir aktivizēts. Pilnšļirci un tās iesaiņojumu aizgādājiet atpakaļ uz aptieku.
- Aplūkojiet uz pilnšļirces norādīto derīguma termiņu (EXP). Nelietojiet pinšļirci, ja derīguma termiņš ir beidzies.

Ja šļirce neiztur kādu no iepriekš uzskaitītajām pārbaudēm, sazinieties ar farmaceitu.

1. Injekcijas vietas izvēle:

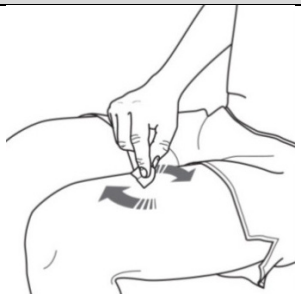
- Ieteicamā vieta injicēšanai ir augšstilbu priekšdaļa. Varat injicēt arī vēdera lejasdaļā, taču nedrīkst injicēt 5 cm zonā apkārt nabai (vēdera pogai) (skatīt ***E attēlu***).
- Katru reizi, kad sev ievadāt injekciju, izvēlieties citu vietu.
- Neinjicējiet zonās, kur āda ir vārīga, ar zilumiem, apsārtusi, zvīņaina vai sabiezējusi. Izvairieties injicēt zonās, kur ir rētas vai strijas. Psoriāzes gadījumā injekciju nevajadzētu ievadīt psoriāzes perēkļos.



E attēls. Injekcijas vietas izvēle

2. Injekcijas vietas notīrīšana:

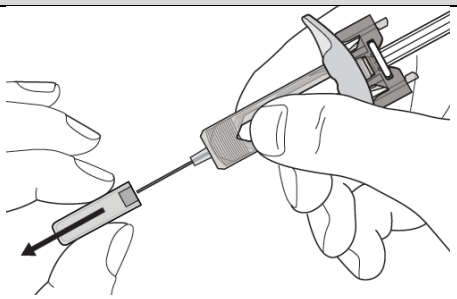
- Ar ziepēm un ūdeni kārtīgi nomazgājiet rokas.
- Ar spirta salveti apļveida kustībā notīriet injekcijas vietu. Pirms injicēšanas ļaujiet tai nožūt (skatīt ***F attēlu***).
- Notīrītajai vietai **nepieskarieties** pirms injicēšanas.



F attēls. Injekcijas vietas notīrīšana

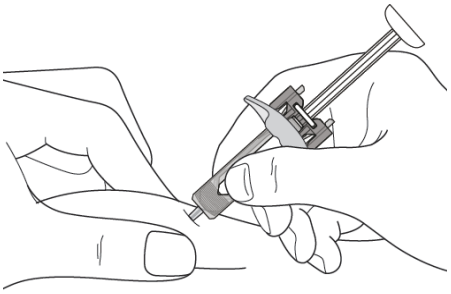
3.	Injekcijas ievade:

- Lai no pilnšļirces noņemtu adatas uzgali, paraujiet to taisnā virzienā (skatīt ***G attēlu***).
- Adatas uzgali izmetiet.
- Adatas galā varētu būt redzams šķidruma piliens. Tas ir normāli.



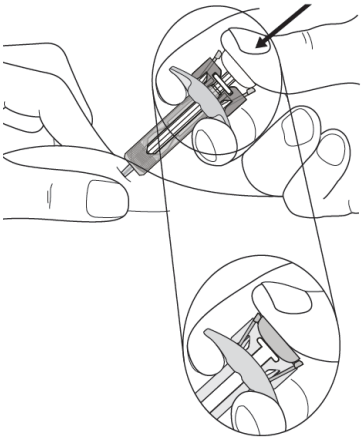
G attēls. Adtas uzgaļa noņemšana

- Uzmanīgi saspiediet ādu injicēšanas vietā (skatīt ***H attēlu***).
- Adatu ādā ievadiet tā, kā parādīts attēlā.
- Adatu iebīdiet pilnā dziļumā, lai zāles varētu ievadīt pilnā apjomā.
- Pilnšļirci izmantojiet ne vēlāk kā 5 minūtes pēc uzgaļa noņemšanas.



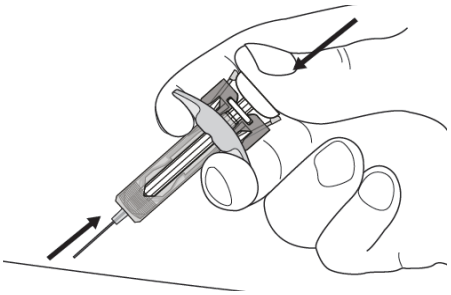
H attēls. Adatas ievade

- Pilnšļirci turiet tā, kā tas parādīts attēlā (skatīt ***I attēlu***).
- Virzuli lēni spiediet lejup tiktāl, cik tas virzās, tādējādi virzuļa galviņa pilnībā būs starp adatas aizsargmehānisma spārniņiem.
- Virzuļa galviņu turiet nospiestu pavisam lejā un vienlaikus šļirci 5 sekundes noturiet vietā.



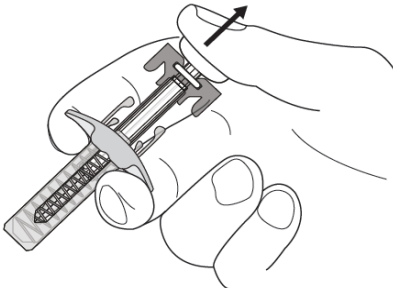
I attēls. Šļirces pozīcija turot

- **Virzuļa galviņu turiet nospiestu pavisam lejā** un vienlaikus no injicēšanas vietas taisni izvelciet adatu un atlaidiet ādu (skatīt ***J attēlu***).



J attēls. Adatas izvilkšana taisnā virzienā

- Lēni atvelciet virzuli, bet adatas drošības aizsargmehānisms automātiski nosegs adatas redzamo daļu (skatīt ***K attēlu***).
- Injekcijas vietā varētu būt pilīte asiņu. Injekcijas vietai varat uzlikt vates plāksnīti vai gabaliņu marles un 10 sekundes paturēt. Neberzējiet injekcijas vietu. Vajadzības gadījumā uz injekcijas vietas varat pielipināt pārsēju.



K attēls. Virzuļa atvilkšana lēnā kustībā

4.	Izmantoto šļirču izmešana:
• Izmantoto šļirci izmetiet konteinerā asu priekšmetu noglabāšanai (aizveramā, pret sacaurumošanu izturīgā tvertnē, skatīt *L attēlu*). Jūsu un citu cilvēku drošuma apsvērumu un veselības dēļ nekad nedrīkst atkārtoti izmantot ne adatas, ne izlietotās šļirces. • Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet savam ārstam vai farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.	 ***L attēls***. Izmantotās pilnšļirces izmešana

Jautājumu gadījumā konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, kuriem ir informācija par Hefiya.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Hefiya 80 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
adalimumabum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Jūsu ārsts Jums iedos arī **Pacienta atgādinājuma kartīti**, kas satur svarīgu informāciju par drošu lietošanu, ar ko Jums jāiepazīstas pirms Hefiya lietošanas un ārstēšanās laikā ar Hefiya. Glabājiet pie sevis šo **Pacienta atgādinājuma kartīti** ārstēšanās laikā un 4 mēnešus pēc pēdējās Jums (vai Jūsu bērnam) ievadītās Hefiya injekcijas.
- 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 Hefiya un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Hefiya lietošanas
3. Kā lietot Hefiya
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Hefiya
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Norādījumi par lietošanu

1. Kas ir Hefiya un kādam nolūkam to lieto

Hefiya satur aktīvo vielu adalimumabu, zāles, kas iedarbojas uz organisma imūno (aizsardzības) sistēmu.

Hefiya paredzēts turpmāk minēto iekaisuma slimību ārstēšanai:
- reimatoīdais artrīts,
- perēkļainā psoriāze,
- *hidradenitis suppurativa*,
- Krona slimība,
- čūlainais kolīts,
- neinfekciozs uveīts.

Hefiya aktīvā viela, adalimumabs, ir cilvēka monoklonālā antiviela. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas saistās pie noteikta mērķa.

Adalimumaba mērķis ir cita olbaltumviela, ko sauc par audzēja nekrozes faktoru (*tumour necrosis factor*, TNFα), kura līmenis ir paaugstināts iepriekš minēto iekaisuma slimību gadījumā. Piesaistoties TNFα, Hefiya bloķē tā darbību un mazina iekaisuma procesu šo slimību gadījumā.

Reimatoīdais artrīts

Reimatoīdais artrīts ir iekaisīga locītavu slimība.

Hefiya lieto, lai ārstētu reimatoīdo artrītu pieaugušajiem. Ja Jums ir vidējas vai smagas pakāpes aktīvs reimatoīdais artrīts, Jums vispirms būtu jālieto citas slimību modificējošas zāles, piemēram, metotreksāts. Ja šīs zāles neiedarbojas pietiekami labi, lai ārstētu Jūsu reimatoīdo artrītu, Jums tiks dots Hefiya.

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

Hefiya var aizkavēt slimības izraisīto locītavu skrimšļu un kaulu bojājumu attīstību un uzlabot locītavu fizikālās funkcijas.

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

Perēkļainā psoriāze

Perēkļainā psoriāze ir ādas iekaisuma stāvoklis, kam raksturīgi sārti, plēkšņaini, sabiezējuši ādas plankumi, kas pārklāti ar sudraboti baltām zvīņām. Perēkļainā psoriāze var skart arī nagus, tos sadrupinot, padarot biezus un atdalot no naga gultnes, kas var būt sāpīgi. Tiek uzskatīts, ka psoriāzi izraisa organisma imūnās sistēmas problēma, kas rada pastiprinātu ādas šūnu veidošanos.

Hefiya lieto, lai ārstētu vidēji smagu vai smagu perēkļaino psoriāzi pieaugušajiem.

Hidradenitis suppurativa pieaugušajiem un pusaudžiem

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

Hefiya lieto, lai ārstētu:
- vidēji smagu vai smagu *hidradenitis suppurativa* pieaugušajiem un
- vidēji smagu vai smagu *hidradenitis suppurativa* pusaudžiem no 12 līdz 17 gadu vecumam.

Hefiya 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 neiedarbosies pietiekami labi, Jums dos Hefiya.

Krona slimība pieaugušajiem un bērniem

Krona slimība ir iekaisīga zarnu slimība.

Hefiya lieto, lai ārstētu:
- vidēji smagu vai smagu Krona slimību pieaugušajiem un
- vidēji smagu vai smagu Krona slimību bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz17 gadiem.

Ja Jums ir Krona slimība, vispirms Jums dos citas zāles. Ja šīs zāles Jums neiedarbosies pietiekami labi, Jums parakstīs Hefiya, lai mazinātu Krona slimības pazīmes un simptomus.

Čūlainais kolīts pieaugušajiem un bērniem

Čūlainais kolīts ir resnās zarnas iekaisuma slimība.

Hefiya lieto, lai ārstētu:
- vidēji smagu vai smagu čūlaino kolītu pieaugušajiem un
- vidēji smagu vai smagu čūlaino kolītu bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem. Ja Jums ir čūlainais kolīts, tad vispirms var tikt doti citi slimību mazinoši medikamenti.

Ja šīs zāles neiedarbosies pietiekami labi, Jums dos Hefiya, lai mazinātu čūlainā kolīta pazīmes un simptomus.

Neinfekciozs uveīts pieaugušajiem un bērniem

Neinfekciozs uveīts ir iekaisīga rakstura slimība, kas bojā noteiktas acs daļas. Šis iekaisums var pasliktināt redzi un/vai radīt plankumus acī (melnus punktus vai smalkas līnijas, kas kustas redzes laukā). Hefiya samazina šo iekaisumu.

Hefiya tiek lietots, lai ārstētu:
- pieaugušos, kuriem ir neinfekciozs uveīts kopā ar acs mugurējās daļas iekaisumu;
- bērnus no 2 gadu vecuma, kuriem ir hronisks neinfekciozs uveīts kopā ar acs priekšējās daļas iekaisumu.

Vispirms var tikt doti citi slimību mazinoši medikamenti. Ja šīs zāles neiedarbosies pietiekami labi, Jums dos Hefiya.

2. Kas Jums jāzina pirms Hefiya lietošanas

Nelietojiet Hefiya šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret adalimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir smaga infekcija, arī tuberkuloze, sepse (asins saindēšanās) vai cita oportūnistiska infekcija (neparasta infekcija, kas saistīta ar novājinātu imūnsistēmu). Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, nogurums, bojāti zobi (skatīt "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").
- Ja Jums ir vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja. Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir bijušas vai ir nopietnas problēmas ar sirdi (skatīt "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Hefiya lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Alerģiska reakcija

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

Infekcijas

- Ja Jums ir infekcija, arī ilgstoša vai lokāla (piemēram, apakšstilba čūla), konsultējieties ar savu ārstu pirms Hefiya lietošanas. Ja šaubāties, vērsieties pie sava ārsta.
- Jūs varat vieglāk iegūt infekciju, kamēr ārstējaties ar Hefiya. Šis risks var paaugstināties, ja Jums ir pavājināta plaušu funkcija. Šīs infekcijas var būt smagas, un tās var būt, piemēram, tuberkuloze, vīrusu, sēnīšu, parazītu vai baktēriju, vai citu neparastu infekciozu organismu izraisītas infekcijas 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 uz laiku pārtraukt Hefiya lietošanu.

Tuberkuloze (TB)

- Tā kā pacientiem, kas ārstējās ar adalimumabu, bijuši saslimšanas gadījumi ar tuberkulozi, Jūsu ārsts pirms ārstēšanas ar Hefiya pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes pazīmes vai simptomi. Pārbaude ietvers medicīnisku novērtēšanu, kas ietver pilnu slimību vēstures ievākšanu un sijājošus izmeklējumus (piemēram, krūšu daļas rentgenuzņēmumu un tuberkulīna testu). Pārbaudes veikšana un rezultāti jāieraksta Jūsu **Pacienta atgādinājuma kartītē**. Ļoti svarīgi

pastāstīt ārstam, ja Jums kādreiz ir bijusi tuberkuloze vai ja Jūs esat bijis ciešā kontaktā ar kādu, kuram bijusi tuberkuloze. Ārstēšanas laikā var rasties tuberkuloze, pat ja Jūs jau esat saņēmis profilaktisku prettuberkulozes terapiju. Ja tuberkulozes simptomi (pastāvīgs klepus, ķermeņa masas samazināšanās, enerģijas trūkums, viegls drudzis) vai jebkura cita infekcija rodas ārstēšanas laikā vai pēc tās, nekavējoties pastāstiet par to ārstam.

Ceļojot iegūta/periodiska infekcija

- Pastāstiet ārstam, ja Jūs esat dzīvojis vai ceļojis apvidos, kur sēnīšu infekcijas, piemēram, histoplazmoze, kokcidioidomikoze vai blastomikoze, ir ļoti bieži sastopamas.
- Pastāstiet ārstam, ja Jums bijušas periodiskas infekcijas vai citi stāvokļi, kas paaugstina infekcijas risku.

B hepatīta vīruss

- Pastāstiet ārstam, ja esat B hepatīta vīrusa (HBV) nēsātājs, ja Jums ir aktīva HBV infekcija vai domājat, ka Jums ir risks inficēties ar HBV. Jūsu ārstam ir jāveic Jums HBV tests. Adalimumabs var no jauna aktivēt HBV infekciju cilvēkiem, kuri ir šī vīrusa nēsātāji. Dažos gadījumos, īpaši ja lietojat citas zāles, kas nomāc imūno sistēmu, HBV infekcijas reaktivācija var apdraudēt dzīvību.

Vecums vairāk nekā 65 gadi

- Ja Jūs esat vecāks par 65 gadiem, tad Hefiya lietošanas laikā, Jūs varat būt vairāk uzņēmīgs pret infekcijām. Hefiya 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.

Operācijas vai stomatoloģiskas procedūras

- Ja Jums paredzētas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras, pastāstiet ārstam, ka Jūs saņemat Hefiya. Jūsu ārsts var ieteikt uz laiku pārtraukt Hefiya lietošanu.

Demielinizējoša slimība

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

Vakcīnas

- Noteiktas vakcīnas satur dzīvus, taču novājinātus slimību izraisošus baktēriju vai vīrusu veidus, un infekciju izraisīšanas dēļ vakcīnas nedrīkst lietot, kamēr ārstējaties ar Hefiya. Konsultējieties ar ārstu pirms saņemat jebkuru vakcīnu. Bērniem pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Hefiya, ja iespējams, jābūt vakcinētiem ar visām vakcīnām, kas viņu vecumam paredzētas vakcinācijas kalendārā.
  Ja Hefiya saņemat grūtniecības laikā, Jūsu mazulim var būt paaugstināts risks iegūt infekciju apmēram piecus mēnešus 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 Hefiya, lai viņi var pieņemt lēmumu, kad Jūsu mazulim ir jāsaņem jebkāda vakcīna.

Sirds mazspēja

- Svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums ir bijušas vai ir nopietnas sirds problēmas. Ja Jums ir viegla sirds mazspēja un Jūs tiekat ārstēts ar Hefiya, Jūsu ārstam rūpīgi jāuzrauga Jūsu sirds mazspējas

gaita. Ja Jums rodas jauni vai pastiprinās sirds mazspējas simptomi (piemēram, aizdusa, kāju pietūkums), nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana vai bālums

- Dažiem pacientiem organisms var neveidot pietiekami daudz asins šūnu, kas cīnās pret infekcijām vai palīdz apturēt asiņošanu. Ja Jums sākas drudzis, kas nepāriet, vai ja 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 pieaugušiem pacientiem, kuri lietojuši adalimumabu vai citus TNFα blokatorus. Cilvēkiem, kuriem ir smagāks reimatoīdais artrīts jau ilgstoši, var būt lielāks vidējais risks saslimt ar limfomu un leikozi (vēžiem, kas ietekmē asins šūnas un kaulu smadzenes). Ja lietojat Hefiya, tad limfomas, leikozes un cita veida vēža attīstības risks var paaugstināties. Retos gadījumos pacientiem, kuri lietojuši adalimumabu, tika novērota specifiska, smagas formas limfoma. Daži no šiem pacientiem tika ārstēti arī ar zālēm azatioprīnu vai merkaptopurīnu. Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs lietojat azatioprīnu vai merkaptopurīnu kopā ar Hefiya.
- Pacientiem, kuri lietojuši adalimumabu, novēroti nemelanomas ādas vēža gadījumi. Ja terapijas laikā vai pēc tam rodas jaunas ādas bojājumu zonas vai ja mainās esošo bojājumu pazīmes vai zonas, pasakiet to savam ārstam.
- Ar citu TNFα 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 esat liels smēķētājs, Jums jāapspriež ar ārstu, vai ārstēšana ar TNFα blokatoru Jums ir piemērota.

Autoimūnas slimības

- Retos gadījumos ārstēšana ar Hefiya 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 Hefiya lietošanas uzsākšanas jāsaņem visas nepieciešamās vakcīnas.

Citas zāles un Hefiya

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

Hefiya var lietot vienlaicīgi ar metotreksātu vai zināmiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (sulfasalazīns, hidroksihlorohīns, leflunomīds un injicējamie zelta preparāti), kortikosteroīdiem vai pretsāpju līdzekļiem, arī nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem.

Hefiya nedrīkst lietot kopā ar zālēm, kas satur aktīvo vielu anakinru vai abataceptu, jo paaugstinās nopietnu infekciju attīstības risks. Gan adalimumaba, gan cita TNF-antagonista lietošana kombinācijā ar anakinru un abataceptu nav ieteicama tāpēc, ka iespējams paaugstināts risks infekciju, arī nopietnu infekciju attīstībai un citu veidu iespējamai farmakoloģiskai mijiedarbībai. 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 Hefiya.
- Ja Jums ir iestājusies grūtniecība, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu par šo zāļu lietošanu.
- Hefiya grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja tas ir nepieciešams.
- Saskaņā ar grūtniecības pētījumu, iedzimtu defektu risks gadījumos, kad mātes grūtniecības laikā bija saņēmušas adalimumabu, nepārsniedza risku, kāds bija tad, ja mātes ar to pašu slimību adalimumabu nesaņēma.
- Hefiya drīkst lietot barošanas ar krūti periodā.
- Ja Jūs saņemat Hefiya 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 Hefiya.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Hefiya satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) uz 0,8 ml devu, būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā lietot Hefiya

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

Hefiya ieteicamās devas katrai apstiprinātajai indikācijai ir norādītas turpmāk tabulā. Ja Jums nepieciešama cita deva, ārsts var nozīmēt cita stipruma Hefiya.

Reimatoīdais artrīts, psoriātisks artrīts, ankilozējošais spondilīts vai aksiāls spondiloartrīts bez ankilozējošā spondilīta radiogrāfiska apstiprinājuma		
Vecums vai ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Pieaugušie	Viena 40 mg deva katru otro nedēļu.	Reimatoīdā artrīta gadījumā metotreksāta lietošana tiek turpināta, kamēr tiek lietots Hefiya. Ja Jūsu ārsts noteicis, ka metotreksāts nav jālieto, Hefiya var lietot vienu pašu. Ja Jums ir reimatoīdais artrīts un Jūs nesaņemat metotreksātu vienlaicīgi ar Hefiya, Jūsu ārsts var izlemt dot 40 mg Hefiya katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Perēkļainā psoriāze		
Vecums vai ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Pieaugušie	Sākumdeva 80 mg (viena 80 mg injekcija), pēc tam pa 40 mg katru otro nedēļu, sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas ievadīšanas.	Jums jāturpina injicēt Hefiya tik ilgi, cik ārsts Jums teicis. Ja šī deva neiedarbojas pietiekami labi, Jūsu ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Hidradenitis suppurativa		
Vecums vai ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Pieaugušie	Sākumdeva ir 160 mg deva (divas 80 mg injekcijas vienā dienā vai viena 80 mg injekcija dienā divas dienas pēc kārtas), pēc tam 80 mg deva (ievadīta vienas 80 mg injekcijas veidā) pēc divām nedēļām. Vēl pēc divām nedēļām turpināt ar 40 mg devu katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu, kā norādījis Jūsu ārsts.	Jums ir ieteicams katru dienu veikt ādas bojājumu ārēju antiseptisku apstrādi.
Pusaudži no 12 līdz 17 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir vairāk par 30 kg	Sākumdeva ir 80 mg (viena 80 mg injekcija), pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot ar nākamo nedēļu.	Ja šī deva neiedarbojas 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.

Krona slimība		
Vecums vai ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Bērni, pusaudži un pieaugušie, kuru ķermeņa masa ir vairāk par 40 kg	Sākumdeva ir 80 mg (viena 80 mg injekcija), pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot pēc divām nedēļām. Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, Jūsu ārsts var parakstīt 160 mg sākumdevu (divu 80 mg injekciju veidā vienā dienā vai vienas 80 mg injekcijas veidā dienā divas dienas pēc kārtas), tad 80 mg (viena 80 mg injekcija) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Ja šī deva neiedarbojas pietiekami labi, Jūsu ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Krona slimība bērniem		
Vecums vai ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Bērni un pusaudži no 6 līdz 17 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir mazāk par 40 kg	Sākumdeva ir 40 mg, pēc tam 20 mg katru otro nedēļu, sākot pēc divām nedēļām. Ja nepieciešama ātrāka atbildes reakcija, ārsts var parakstīt 80 mg sākumdevu (viena 80 mg injekcija) un pēc tam 40 mg, sākot pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 20 mg katru otro nedēļu.	Ja šī deva neiedarbojas pietiekami labi, Jūsu bērna ārsts var palielināt devu ievadīšanas biežumu līdz 20 mg katru nedēļu.

Čūlainais kolīts		
Vecums vai ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Pieaugušie	Sākumdeva ir 160 mg (divu 80 mg injekciju veidā vienā dienā vai vienas 80 mg injekcijas veidā dienā divas dienas pēc kārtas), tad 80 mg (viena 80 mg injekcija) pēc divām nedēļām. Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Ja šī deva neiedarbojas pietiekami labi, Jūsu ārsts var palielināt devu līdz 40 mg katru nedēļu vai 80 mg katru otro nedēļu.

Čūlainais kolīts bērniem		
Vecums vai ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 40 kg	Pirmā deva ir 160 mg (divas 80 mg injekcijas vienā dienā vai pa vienai 80 mg injekcijai dienā divas dienas pēc kārtas), pēc divām nedēļām – 80 mg (viena 80 mg injekcija). Pēc tam parastā deva ir 80 mg katru otro nedēļu.	Pacientiem, kas lieto 80 mg katru otro nedēļu, sasniedzot 18 gadu vecumu jāturpina lietot izrakstītā deva.
Bērni no 6 gadu vecuma un pusaudži, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg	Pirmā deva ir 80 mg (viena 80 mg injekcija), pēc divām nedēļām – 40 mg (viena 40 mg injekcija). Pēc tam parastā deva ir 40 mg katru otro nedēļu.	Pacientiem, kas lieto 40 mg katru otro nedēļu, sasniedzot 18 gadu vecumu jāturpina lietot izrakstītā deva.

Neinfekciozs uveīts		
Vecums vai ķermeņa masa	**Cik daudz un cik bieži lietot?**	**Piezīmes**
Pieaugušie	Sākumdeva ir 80 mg (viena 80 mg injekcija), pēc tam 40 mg katru otro nedēļu, sākot vienu nedēļu pēc sākotnējās devas.	Neinfekciozā uveīta gadījumā Hefiya lietošanas laikā var turpināt lietot kortikosteroīdus vai citas zāles, kas ietekmē imūno sistēmu. Hefiya var lietot arī vienu pašu. Jums jāturpina injicēt Hefiya tik ilgi, cik norādījis Jūsu ārsts.
Bērni un pusaudži no 2 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir 30 kg vai vairāk	40 mg katru otro nedēļu.	Jūsu ārsts var nozīmēt arī 80 mg sākumdevu, kas var tikt lietota vienu nedēļu pirms parasto 40 mg devu lietošanas uzsākšanas katru otro nedēļu. Hefiya ieteicams lietot kombinācijā ar metotreksātu.
Bērni un pusaudži no 2 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir mazāk par 30 kg	20 mg katru otro nedēļu.	Jūsu ārsts var nozīmēt arī 40 mg sākumdevu, kas var tikt lietota vienu nedēļu pirms parasto 20 mg devu lietošanas uzsākšanas katru otro nedēļu. Hefiya ieteicams lietot kombinācijā ar metotreksātu.

Lietošanas metode un ievadīšanas veids

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

Sīkāki norādījumi par to, kā injicēt Hefiya, ir 7. punktā "**Norādījumi par lietošanu**".

Ja esat lietojis Hefiya vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat injicējis Hefiya biežāk, nekā noteikts, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu un paskaidrojiet, ka esat ievadījis vairāk, nekā vajadzīgs. Vienmēr ņemiet līdzi zāļu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis lietot Hefiya

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

Ja pārtraucat lietot Hefiya

Lēmums par Hefiya lietošanas pārtraukšanu ir jāapspriež ar ārstu. Pēc lietošanas 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 4 vai vairāk mēnešus pēc pēdējās Hefiya injekcijas.

Nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību, ja pamanāt kādu no šīm alerģiskas reakcijas vai sirds mazspējas pazīmēm:

- izteikti izsitumi, nātrene;
- pietūkusi seja, plaukstas, pēdas;
- apgrūtināta elpošana, rīšana;
- aizdusa slodzes laikā vai atguļoties vai pēdu pietūkums.

Iespējami drīz konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums ir:

- infekcijas pazīmes un simptomi - drudzis, slikta dūša, brūces, bojāti zobi, dedzinoša sajūta urinējot, vājums vai nogurums, vai klepus;
- tādi nervu darbības traucējumu simptomi kā tirpšana, nejutīgums, redzes dubultošanās vai roku vai kāju vājums;
- tādas ādas vēža pazīmes kā uztūkums vai vaļējs jēlums, kas nedzīst;
- pazīmes un simptomi, kas liecina par asins sastāva pārmaiņām, piemēram, nepārejošs drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums.

Tālāk nosauktie simptomi novēroti adalimumaba lietošanas gadījumā:

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

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

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 infekcijas;
- mutes dobuma infekcijas (tai skaitā zobu infekcijas un aukstumpumpas);
- dzimumceļu infekcijas;
- urīnceļu infekcijas;
- sēnīšinfekcijas;
- locītavu infekcijas;
- labdabīgi audzēji;
- ādas vēzis;
- alerģiskas reakcijas (tai skaitā sezonāla alerģija);
- dehidratācija;
- garastāvokļa pārmaiņas (tai skaitā depresija);
- trauksme;
- grūtības aizmigt;
- jušanas traucējumi, piemēram, tirpšana, durstīšanas sajūta vai nejutība;
- migrēna;
- nervu saknīšu nospieduma simptomi (tai skaitā muguras lejasdaļas sāpes un kāju sāpes);
- redzes traucējumi;
- acu iekaisums;
- plakstiņu iekaisums un acu pietūkums;
- reibonis (telpas rotēšanas sajūta);
- sajūta, ka sirds darbojas ļoti ātri;
- augsts asinsspiediens;
- pietvīkums;
- hematoma (blīvs pietūkums ar recekļainām 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 (šķidruma uzkrāšanās ķermenī, kuras dēļ pietūkst audi);
- drudzis;
- trombocītu skaita mazināšanās asinīs ar paaugstinātu asiņošanas vai asinsizplūdumu risku;
- dzīšanas traucējumi.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- neparastas infekcijas (tai skaitā tuberkuloze un citas infekcijas), kas rodas, ja samazināta organisma pretošanās spēja slimībai);
- neiroloģiskas infekcijas (tai skaitā vīrusu meningīts);
- acu infekcijas;

- bakteriālas infekcijas;
- divertikulīts (resno zarnu iekaisums un infekcija);
- vēzis, piemēram, vēzis, kas skar limfātisko sistēmu (limfoma), un melanoma (ādas vēža paveids);
- imūni traucējumi, kas var skart plaušas, ādu un limfmezglus (visbiežāk izpaužas kā stāvoklis, ko sauc par sarkoidozi);
- vaskulīts (iekaisums asinsvados);
- trīce (drebēšana);
- neiropātija (nervu bojājums);
- insults;
- dzirdes zudums, džinkstēšana;
- neregulāra sirdsdarbība, piemēram, sirds pārsitieni;
- sirdsdarbības traucējumi, kuru rezultātā var rasties elpas trūkums vai potīšu pietūkums;
- sirdslēkme;
- maisiņš lielas artērijas sieniņā, vēnas iekaisums un trombs, asinsvada aizsprostošanās;
- plaušu slimības, kas izraisa elpas trūkumu (tai skaitā iekaisums);
- plaušu embolija (aizsprostojums plaušu artērijā);
- izsvīdums pleiras telpā (pārmērīga šķidruma uzkrāšanās pleiras dobumā);
- aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas rada smagas sāpes vēderā un mugurā;
- rīšanas traucējumi;
- sejas tūska (pietūkums);
- žultspūšļa iekaisums, žultsakmeņi;
- aknu aptaukošanās (tauku uzkrāšanās aknu šūnās);
- svīšana naktīs;
- rēta;
- patoloģiska muskuļu noārdīšanās;
- sistēmiska sarkanā vilkēde (imūnsistēmas darbības traucējums ar ādas, sirds, plaušu, locītavu un citu orgānu sistēmu iekaisumu);
- 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, redzes nerva iekaisums un *Guillain-Barré* sindroms, stāvoklis, kas var izraisīt muskuļu vājumu, dīvainas sajūtas, tirpšanu rokās un ķermeņa augšdaļā);
- sirdsdarbības apstāšanās;
- plaušu fibroze (rētošanās plaušās);
- zarnu plīsums (caurums zarnu sieniņā);
- hepatīts (aknu iekaisums);
- B hepatīta infekcijas reaktivācija;
- autoimūnais hepatīts (aknu iekaisums, ko izraisījusi paša organisma imūnā sistēma);
- ādas vaskulīts (asinsvadu iekaisums ādā);
- Stīvensa-Džonsona sindroms (dzīvību apdraudoša reakcija ar gripai līdzīgiem simptomiem un tulznainiem izsitumiem);
- sejas tūska (pietūkums), kas saistīta ar alerģiskām reakcijām;
- *erythema multiforme* (iekaisuši ādas izsitumi);
- sarkanajai vilkēdei līdzīgs sindroms;
- angioneirotiskā tūska (lokāls ādas pietūkums);
- lihenoīda 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);
- Merkela šūnu karcinoma (ādas vēža paveids);
- Kaposi sarkoma – rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kaposi sarkoma visbiežāk parādās kā purpursarkani bojājumi uz ādas;
- aknu mazspēja;
- stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu, pasliktināšanās (kad izsitumiem uz ādas pievienojas muskuļu vājums);
- ķermeņa masas pieaugums (vairumam pacientu ķermeņa masas pieaugums bija neliels).

Dažām adalimumaba lietotājiem novērotajām blakusparādībām nav simptomu, un tās var atklāt, tikai veicot asins analīzes. Šādas blakusparādības:

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk nekā 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 kalcija līmenis asinīs;
- zems fosfāta līmenis asinīs;
- augsts cukura līmenis asinīs;
- augsts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs;
- autoantivielas asinīs;
- zems kālija līmenis asinīs.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- paaugstināts bilirubīna līmenis (asinsanalīzes par aknām).

Reti (var ietekmēt līdz 1 no 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 šajā instrukcijā nav minētas.

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 Hefiya

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes/blistera/kastītes pēc ““EXP”. 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

Vajadzības gadījumā (piemēram, ceļojot), Hefiya var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) ne ilgāk kā 42 dienas, noteikti sargājot no gaismas. Tiklīdz pildspalvveida pilnšļirce izņemta no ledusskapja uzglabāšanai istabas temperatūrā, tā **jāizlieto ne vēlāk kā pēc 42 dienām vai jāiznīcina** – pat tādā gadījumā, ja vēlāk atlikta atpakaļ ledusskapī. Jums ir jāpieraksta datums, kad pildspalvveida pilnšļirce pirmoreiz izņemta no ledusskapja, un datums, pēc kura tā jāiznīcina.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Hefiya satur

- Aktīvā viela ir adalimumabs. Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 80 mg adalimumaba 0,8 ml šķīduma.
- Pārējās sastāvdaļas ir adipīnskābe, mannīts (E 421), polisorbāts 80(E 433), sālsskābe (E 507), nātrija hidroksīds (E 524) un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu “Hefiya satur nātriju”).

Hefiya ārējais izskats un iepakojums

Hefiya 80 mg šķīdums injekcijām (injekcijai) pildspalvveida pilnšļircē tiek piegādāts kā 0,8 ml dzidra līdz viegli opalescējoša, bezkrāsaina vai mazliet iedzeltena šķīduma.

Hefiya tiek piegādāts vienreizlietojamā pilnšļircē, kas iemontēta trīsšķautņu formas pildspalvveida tvertnē ar caurspīdīgu skatlodziņu un marķējumu. Šļirce pildspalvveida tvertnes iekšpusē ir izgatavota no I tipa stikla, tai ir nerūsošā tērauda 29. izmēra adata un iekšējs adatas uzgalis no gumijas (termoplastikas elastomērs), šļirce satur 0,8 ml šķīduma.

Hefiya pildspalvveida pilnšļirces iepakotas kārbās pa 1, 2 un 3 pildspalvveida pilnšļircēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.
Hefiya ir pieejams pilnšļircē un pildspalvveida pilnšļircē.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

Ražotājs

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Austrija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austrija

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

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Tel: +420 234 142 222

Danmark/Norge/Ísland/Sverige
Sandoz A/S
Tlf./Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Deutschland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España
Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France
Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska
Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország
Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 99644126

Nederland
Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska
Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România
Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia
Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Slovenija
Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

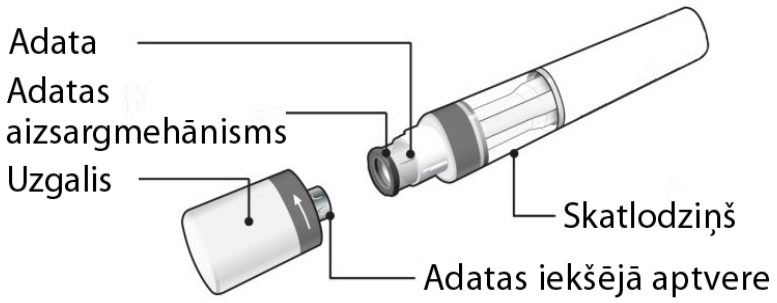
Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu.

7. Norādījumi par lietošanu

Lai izvairītos no iespējamām infekcijām un lai Hefiya visādā ziņā lietotu pareizi, ir svarīgi ievērot šos norādījumus.

Pirms Hefiya injicēšanas noteikti jāizlasa šie norādījumi par lietošanu, tie jāievēro un jāizpilda. Veselības aprūpes speciālista uzdevums – pirms Jūsu patstāvīgās injicēšanas pirmoreiz – ir parādīt, kā pareizi sagatavot un injicēt Hefiya, izmantojot Hefiya vienas devas pildspalvveida pilnšļirci. Jautājumu gadījumā apspriedieties ar savu veselības aprūpes speciālistu.

Hefiya vienreizlietojamā pildspalvveida pilnšļirce



A attēls. Hefiya pildspalvveida pilnšļirces daļas

A attēlā pildspalvveida pilnšļirce attēlota ar noņemtu uzgali. Līdz injicēšanas brīdim uzgali **nenoņemiet**.

Jums svarīgi faktori:

- pildspalvveida pilnšļirci **nelietot**, ja iepakojuma kārbiņas aizdare vai drošības aizdare uz pildspalvveida pilnšļirces ir saplēsta;
- uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci ārējā kartona iepakojumā līdz gatavībai izmantot;
- pildspalvveida pilnšļirci **nekad neatstāt** bez uzraudzības vietā, kur to varētu aiztikt citi cilvēki;
- **nelietojiet** pildspalvveida pilnšļirci, ja tā tika nomesta zemē, tā izskatās bojāta vai ja zemē to nometāt ar noņemtu uzgali;
- lai injekcija būtu patīkamāka, Hefiya **injicēt** 15–30 minūtes pēc izņemšanas no ledusskapja;
- izmantoto pildspalvveida pilnšļirci izmest uzreiz pēc izmantošanas. **Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst izmantot atkārtoti.** Skatīt **"8. Izmantoto pildspalvveida pilnšļirču izmešana"** šo lietošanas norādījumu beigu daļā.

Kā jāuzglabā pildspalvveida pilnšļirce?

- Pildspalvveida pilnšļirce jāuzglabā ledusskapī 2–8 °C temperatūrā.
- Vajadzības gadījumā, piemēram, ceļojot, Hefiya var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) ne ilgāk kā 42 dienas, noteikti sargājot no gaismas. Tiklīdz pildspalvveida pilnšļirce izņemta no ledusskapja uzglabāšanai istabas temperatūrā, tā **jāizlieto ne vēlāk kā pēc 42 dienām vai jāiznīcina –** pat tādā gadījumā, ja vēlāk atlikta atpakaļ ledusskapī. Jums jāpieraksta datums, kad pilnšļirce pirmoreiz izņemta no ledusskapja, un datums, pēc kura tā jāiznīcina.
- Pildspalvveida pilnšļirce jāuzglabā oriģinālajā kārbiņā līdz tās izmantošanas brīdim, lai pasargātu no gaismas.
- Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst uzglabāt ļoti lielā karstumā vai aukstumā.
- Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst sasaldēt.

Hefiya un visas zāles uzglabāt bērniem nepieejamā vietā.

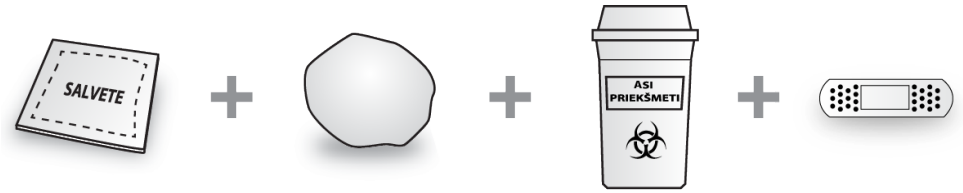
Kas nepieciešams injicēšanai?

Uz tīras, līdzenas virsmas nolieciet šeit nosauktos priekšmetus.
Iepakojuma kārbā ir:

- Hefiya pildspalvveida pilnšļirce/pildspalvveida pilnšļirces (skatīt ***A attēlu***). Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 80 mg/0,8 ml adalimumaba.

Pildspalvveida pilnšļirces iepakojuma kārbā neatrodas (skatīt ***B attēlu***):

- spirta salvete,
- vates plāksnīte vai marles gabaliņš,
- asiem priekšmetiem paredzēts atkritumu konteiners. Skatīt **"8. Izmantoto pildspalvveida pilnšļirču izmešana"** šo lietošanas norādījumu beigu daļā,
- pārsējs.



B attēls. Priekšmeti, kuru nav iepakojuma kārbā

Pirms injicēšanas

Pildspalvveida pilnšļirces sagatavošana

- Lai injekcija būtu patīkamāka, pildspalvveida pilnšļirci no ledusskapja izņemiet 15–30 minūtes pirms Hefiya injicēšanas, lai tā sasiltu līdz istabas temperatūrai.
- Aplūkojiet skatlodziņā redzamo. Šķīdumam jābūt gan bezkrāsainam vai mazliet iedzeltenam, gan dzidram līdz viegli opalescējošam. Ja pamanāt daļiņas un/vai krāsas maiņu, tad **nelietojiet**. Šķīdumā varētu saskatīt mazus gaisa burbuļus; tas ir normāli. Ja šķīduma izskats vedina raizēties, sazinieties ar farmaceitu un lūdziet palīdzību.

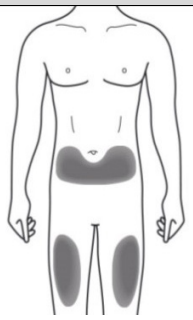
C attēls. Drošības pārbaudes pirms injekcijas

- Aplūkojiet uz pildspalvveida pilnšļirces norādīto derīguma termiņu (EXP) (skatīt ***B attēlu***). Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja derīguma termiņš ir beidzies.
- Nelietojiet, ja drošības aizdare ir salauzta.

Ja šļirce neiztur kādu no iepriekš uzskaitītajām pārbaudēm, sazinieties ar farmaceitu.

1. Injekcijas vietas izvēle:

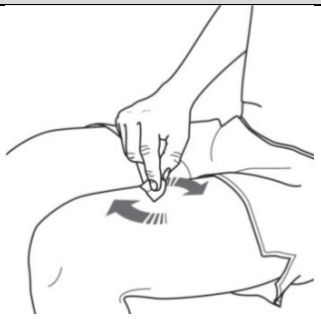
- Ieteicamā vieta injicēšanai ir augšstilbu priekšdaļa. Varat injicēt arī vēdera lejasdaļā, taču nedrīkst injicēt 5 cm zonā apkārt nabai (vēdera pogai) (skatīt ***D attēlu***).
- Katru reizi, kad sev ievadāt injekciju, izvēlieties citu vietu.
- **Neinjicējiet** zonās, kur āda ir vārīga, ar zilumiem, apsārtusi, zvīņaina vai sabiezējusi. Izvairieties injicēt zonās, kur ir rētas vai strijas. Psoriāzes gadījumā injekciju **NEVAJADZĒTU** ievadīt psoriāzes perēkļos.



D attēls. Injekcijas vietas izvēle

2. Injekcijas vietas notīrīšana:

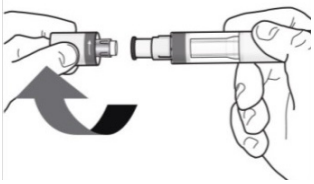
- Ar ziepēm un ūdeni kārtīgi nomazgājiet rokas.
- Ar spirta salveti apļveida kustībā notīriet injekcijas vietu. Pirms injicēšanas ļaujiet tai nožūt (skatīt ***E attēlu***).
- Notīrītajai vietai nepieskarieties pirms injicēšanas.



E attēls. Injekcijas vietas notīrīšana

3.	Uzgaļa noņemšana no pildspalvveida pilnšļirces:

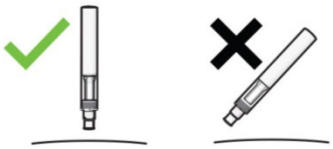
- Uzgali noņemiet tikai brīdī, kad viss gatavs injekcijai ar pildspalvveida pilnšļirci.
- Uzgali pagrieziet bultiņu virzienā (skatīt ***F attēlu***).
- Tiklīdz uzgalis noņemts, izmetiet to. **Nemēģiniet uzgali uzlikt atpakaļ vietā**.
- Pildspalvveida pilnšļirci izmantojiet ne vēlāk kā 5 minūtes pēc uzgaļa noņemšanas.
- No adatas varētu nopilēt pāris šķidruma pilienu. Tas ir normāli.



F attēls. Uzgaļa noņemšana

4.	Pildspalvveida pilnšļirces turēšana

- Pildspalvveida pilnšļirci turiet 90 grādu leņķī pret notīrīto injicēšanas vietu (skatīt ***G attēlu***).



Pareizi **Nepareizi**

G attēls. Pildspalvveida pilnšļirces satvēriens

Injicēšana

Šis jāizlasa pirms injicēšanas

Injicējot būs dzirdami **2 skaļi klikšķi**:

- **Pirmais klikšķis** norāda, ka injicēšana ir **sākusies**.
- Pēc dažām sekundēm dzirdamais **otrais klikšķis** norādīs, ka injicēšana ir **gandrīz** pabeigta.

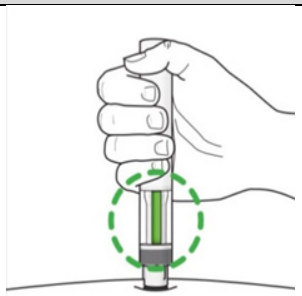
Pildspalvveida pilnšļirce stingri jānotur pozīcijā pret ādu līdz brīdim, kad kļūst redzams, kā skatlodziņu aizpilda **zaļš indikators** un kustība apstājas.

5.	Injekcijas sākšana:

- Lai sāktu injekciju, pildspalvveida pilnšļirci stingri piespiediet pie ādas (skatīt ***H attēlu***).
- **Pirmais klikšķis** norāda, ka injicēšana ir sākusies.
- Pildspalvveida pilnšļirci **turpiniet** stingri **turēt** pozīcijā pret ādu.
- **Zaļais indikators** rāda injekcijas gaitu.

H attēls. Injicēšanas sākums

6.	**Injekcijas pabeigšana:**
•	Sadzirdiet **otro klikšķi**. Tas norāda, ka injicēšana ir **gandrīz** pabeigta.
•	Pārliecinieties, ka **zaļais indikators** aizpilda skatlodziņu un vairs nekustas (skatīt ***I attēlu***).
•	Tagad pildspalvveida pilnšļirci var noņemt.



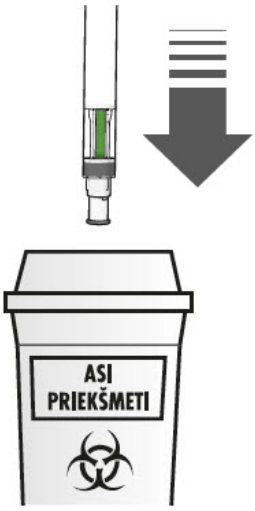
I attēls. Injicēšanas beigas

Pēc injicēšanas

7.	**Pārbaude, vai zaļais indikators aizpilda skatlodziņu** (skatīt ***J attēlu***)
•	Tas nozīmē, ka zāles ir ievadītas. Ja zaļais indikators nav redzams, sazinieties ar savu ārstu.
•	Injekcijas vietā varētu būt pilīte asiņu. Injekcijas vietai varat uzlikt vates plāksnīti vai gabaliņu marles un 10 sekundes paturēt. Neberzējiet injekcijas vietu. Vajadzības gadījumā uz injekcijas vietas varat pielipināt pārsēju.

J attēls. Zaļā indikatora pārbaude

8.	**Izmantoto pildspalvveida pilnšļirču izmešana:**
•	Izmantotās pildspalvveida pilnšļirces izmetiet konteinerā asu priekšmetu noglabāšanai (aizveramā, pret sacaurumošanu izturīgā tvertnē, skatīt ***K attēlu***). Jūsu un citu cilvēku drošuma apsvērumu un veselības dēļ izlietotās pildspalvveida pilnšļirces nekad nedrīkst izmantot atkārtoti.
•	Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet savam ārstam vai farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.



K attēls. Izmantotās pilnšļirces izmešana

Jautājumu gadījumā konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, kuriem ir informācija par Hefiya.